

DER EINFLUSS VERSCHIEDENER VITAMINE UND SPURENELEMENTE
AUF DIE CADMIUMRETENTION IN DER NIERE
BEIM HÜHNERKÜKEN

UNDINE STOLLEY

Disbui. München

1989



Aus dem Institut für
Physiologie, Physiologische Chemie und Ernährungsphysiologie
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München
Geschäftsführender Vorstand: Prof. Dr. H. Zucker

Arbeit angefertigt unter Leitung von
Priv.Do. Dr.Dr. habil. W. Rambeck

DER EINFLUSS VERSCHIEDENER VITAMINE UND SPURENELEMENTE
AUF DIE CADMIUMRETENTION IN DER NIERE
BEIM HÜHNERKÜKEN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
UNDINE STOLLEY
aus
Reinbek

München 1989

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. M. Rüsse

Referent: Priv.Do. Dr. Dr.habil. W. Rambeck

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. J. Kösters

Tag der Promotion: 28. Juli 1989

INHALT

1. Einleitung

2. Hauptteil

2.1. Einleitung zum Hauptteil	3
2.2. Die Bedeutung der Wirtschaftswissenschaften	4
2.3. Wirtschaftswissenschaften und Gesellschaft	17
2.4. Die Bedeutung der Wirtschaftswissenschaften für die Gesellschaft	18
2.5. Die Bedeutung der Wirtschaftswissenschaften für die Politik	20
2.6. Die Bedeutung der Wirtschaftswissenschaften für die Kultur	21

3. Schluss

4. Literaturverzeichnis

5. Anhang

Meinen lieben Eltern
meinem Bruder

5.1. Einleitung zum Anhang	22
5.2. Die Bedeutung der Wirtschaftswissenschaften	23
5.3. Die Bedeutung der Wirtschaftswissenschaften für die Gesellschaft	24
5.4. Die Bedeutung der Wirtschaftswissenschaften für die Politik	25
5.5. Die Bedeutung der Wirtschaftswissenschaften für die Kultur	26



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554801_0077

INHALTSÜBERSICHT

	Seite
1 EINLEITUNG	1
2 LITERATUR	
2.1 Cadmium in der Umwelt	2
2.2 Weg des Cadmiums in der Nahrungskette	6
2.3 Aufnahme, Transport und Speicherung von Cadmium im Körper	13
2.4 Bedeutung des Metallothioneins für die Anreicherung von Cadmium im Organismus	20
2.5 Toxizität von Cadmium	26
2.6 Interaktionen verschiedener Vitamine und Spurenelemente mit Cadmium	29
3 PROBLEMSTELLUNG	35
4 EIGENE UNTERSUCHUNGEN	
4.1 Material und Methoden	37
4.1.1 Tiermaterial und Tierhaltung	37
4.1.2 Versuchsdurchführung	38
4.1.3 Fütterung	39
4.1.4 Untersuchungsparameter und Analysemethoden	49
4.1.5 Statistik	53

4.2	Versuch I	55
4.2.1	Rationszusammensetzung	55
4.2.2	Ergebnisse	55
4.3	Versuch II	61
4.3.1	Rationszusammensetzung	61
4.3.2	Ergebnisse	61
4.4	Versuch III	66
4.4.1	Rationszusammensetzung	66
4.4.2	Ergebnisse	66
5	DISKUSSION	71
6	ZUSAMMENFASSUNG/SUMMARY	77
7	LITERATURVERZEICHNIS	79
8	TABELLENANHANG	98

1 EINLEITUNG

Der Eintrag von Umweltgiften in die Biosphäre hält an. Cadmium ist heute ein ubiquitäres "Umweltgift". Hauptemittenten für Cadmium sind Metallhütten und Kohlekraftwerke. Durch die Phosphatdüngung erfolgt zusätzlich ein nicht zu unterschätzender Cadmiumeintrag in den Erdboden. Das Schwermetall, das durch seine lange biologische Halbwertszeit Mensch und Tier besonders gefährdet, gelangt auf unterschiedlichen Wegen in kleinen und kleinsten Mengen in Pflanzen. Pflanzliche und auch tierische Lebensmittel können dadurch nicht unerhebliche Cadmiummengen enthalten. Dies ist bei tierischen Nahrungsmitteln besonders gravierend, da Tiere in der Nahrungskette hinter den Pflanzen stehen. Zudem nimmt die Anreicherung um so mehr zu, je höher die Lebenserwartung des Nutztieres ist. Der Mensch stellt das Ende der Nahrungskette dar. Für ihn ist die Nahrung eine der wichtigsten Kontaminationsquellen für Schwermetalle. Die Cadmiumaufnahme durch Ingestion beträgt heute bereits 50 % der von der WHO festgesetzten wöchentlich duldbaren Menge (Weigert et al., 1984). Einen Ansatzpunkt zur Verringerung der Gefahr gesundheitlicher Folgeschäden durch eine chronische Cadmiumbelastung des Menschen stellt vor allem die Veränderung der Bioverfügbarkeit des toxischen Schwermetalls dar.

2 LITERATUR

2.1 Cadmium in der Umwelt

Cadmium ist ein metallisches Element aus der zweiten Nebengruppe des Periodensystems der chemischen Elemente. Es hat die Ordnungszahl 48. Seine mittlere relative Atommasse beträgt 112,40. Der Schmelzpunkt von Cadmium liegt bei 320,9 °C, der Siedepunkt bei 767 °C. Das weiche, silberweiße Metall läßt sich sehr gut zu dünnen Folien und Drähten ausziehen. In der Natur kommt es als Cadmiumblende (CdS oder "Greenockit") und als Cadmiumcarbonat (Cadmiumoktavit), vergesellschaftet mit der Zinkblende (Sphalerit) und dem Galmei (ZnCO₃ oder Smithonit, Zinkspat) vor, sowie als Cadmiumoxid (Monteponit).

Ogleich Friedrich Stromeyer Cadmium schon im Jahre 1817 entdeckte (HOLLEMANN und WIBERG, 1971) wird es erst seit 1940 industriell genutzt. Der technischen Gewinnung von Cadmium dienen Zwischenerzeugnisse von Zink-, Blei- oder Kupferhütten, in denen das Cadmium infolge seiner großen Flüchtigkeit oder seines gegenüber Zink edleren Charakters angereichert ist. In der Regel sind ca. 3 Tonnen Cadmium pro 1000 Tonnen Zink in einem Zinkerz vorhanden (FRIBERG, 1985). Jährlich werden weltweit ca. 20000 t Cadmium gewonnen. Der Anteil Westeuropas an der Cadmiumgewinnung und -verarbeitung beträgt 40 %, wovon 10 % auf die Bundesrepublik Deutschland entfallen (UMWELT-BUNDESDESAIT, 1981). Es wird als Korrosionsschutz auf Eisen, der sich schon bei einer Dicke von 0,008 mm geltend macht, ferner zur Herstellung leicht schmelzbarer Legierungen als Bestandteil von Lagermetallegerungen, mit Quecksilber als Cadmium-Amalgam für Zahnfüllungen und als Elektrodenmaterial für galvanische Elemente verwendet (LANDESGEWERBEANSTALT BAYERN, 1981). Von den ausnahmslos zweiwertigen Verbindungen des Cadmiums dienen das gelbe bis orangefarbene Cadmiumsulfid (je

nach Korngröße) und das feuerrote Cadmiumselenid als Pigmente zur Färbung von Gummi, Glas und Email. Cadmiumstearat wird als Licht- und Thermostabilisator für PVC genutzt. Cadmiumsulfat dient als Elektrolytflüssigkeit für Batterien und in der Medizin als mildes antiseptisches Mittel. Cadmiumchlorid wird unter anderem als Trocknungsmittel und als Absorptionsmittel für Schwefelwasserstoff verwendet.

In der Bundesrepublik Deutschland wurden im Jahre 1979 insgesamt 328 t Cadmium emittiert (PACYNÄ, 1983). Vor allem die Hüttenindustrie sowie die nichtindustriellen Großfeuerungs- und Müllverbrennungsanlagen sind für den Cadmiumeintrag in die Luft verantwortlich, während die Cadmium verarbeitende Industrie zu ca. 20 % daran beiteiligt ist (WELZEL, 1982). Cadmiumemissionen in die Atmosphäre erfolgen meistens als partikelgebundenes Cadmiumoxid oder Cadmiumsulfid.

In der Luft eines unbelasteten ländlichen Gebietes beträgt der Cadmiumgehalt im Jahresmittel ca. $0,001 \mu\text{g}/\text{m}^3$, in Großstädten ca. $0,03 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Nach FATHI und LORENZ (1980) lagen die in Ballungszentren der Bundesrepublik Deutschland in unmittelbarer Nähe von Emittenten in einem Umkreis von bis zu 2 km gemessenen Jahresdurchschnittswerte unter $0,06 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

Cadmium ist in der Atmosphäre überwiegend an Staubpartikel gebunden, die dann von Mensch und Tier über die Atemwege aufgenommen werden können. Aus der chemischen Bindung des Cadmiums, bei der Sulfate und Oxide dominieren, und aus dem Alter der Verbindungen resultieren unterschiedliche Löslichkeiten. Die Schwermetalle können als lösliche Salze leicht die pflanzliche Cuticula passieren (LAGERWERFF, 1977). Die Teilchengröße ist abhängig von der Emissionsquelle. Aus Kraftwerken stammende feine Aerosole (Teilchengröße $< 2 \mu\text{m}$) verteilen sich weiträumiger als von Zinkhütten emittierte größere Partikel $> 2 \mu\text{m}$. GODZIK et al. (1979) halten es für möglich, daß Staubpartikel

in das Blatt eindringen können. Durch Regen- oder Schneefälle und auch durch trockene Sedimentation gelangt Cadmium aus der Atmosphäre auf den Boden. In Berlin-Dahlem wurde z.B. ein Cadmiumgehalt von 1-1,5 µg/l Regenwasser gemessen (MARKARD, 1977; KRAUSE-FABRICIUS, 1978; FATHI und LORENZ, 1980).

Das in die Gewässer eingebrachte Cadmium stammt von Abwässern der Hütten- und organisch-chemischen Industrie, der Petrochemie, der Chloralkali- und Düngemittelproduktion, Galvanisierungsbetrieben, sowie aus dem häuslichen Bereich.

Ungefähr 115 t Cadmium finden sich jährlich laut UMWELTBUNDESAMT (1981) in deutschen Gewässern, wobei 75 % der Cadmium-Fracht aus Industrie und Gewerbe stammen (KOPPE, 1982). Das in die Flüsse eingetragene Cadmium setzt sich zu 30 - 60 % in den Flußsedimenten ab. Bei der Bildung schwebstoffhaltiger Sedimente wird Cadmium mit einem Faktor von 30000 zwischen Wasser- und Sedimentphase angereichert (KNÖPP, 1982). So wurden z.B. in 500 m Entfernung einer Cadmium verarbeitenden Fabrik im Wasser Cadmiumwerte von 4 µg/l gemessen, im Sediment jedoch 80000 µg/kg (FATHI und LORENZ, 1980). Frischwasser (nicht kontaminierte Binnengewässer) enthält weniger als 1 µg Cadmium pro Liter und Meerwasser durchschnittlich 0,15 µg pro Liter (FLEISCHER et al., 1974). Cadmium ist im Oberflächenwasser überwiegend an Schwebstoffe adsorbiert, nur etwa zu einem Viertel bis einem Drittel liegt es gelöst vor (UMWELTBUNDESAMT, 1982). Die Bindungsverhältnisse werden durch pH-Wert, Redoxpotential und Ionenkonzentration beeinflusst.

Bei verstärktem Einbringen von organischen Substanzen in die Gewässer werden bei ihrer Zersetzung große Mengen Sauerstoff verbraucht. Als Folge der dadurch entstehenden reduzierenden Bedingungen lösen sich vor allem die Eisen- und Manganhydroxide, und das daran adsorbierte bzw. kopräzipitierte Cadmium gelangt in das Porenwasser des Sedimentes. Chelatbildner aus

Waschmitteln können mit Cadmium wasserlösliche Komplexe bilden und so zur Remobilisierung des Cadmiums aus den Sedimenten beitragen. Auch eine pH-Absenkung führt zur Lösung von Cadmiumcarbonaten und -hydroxiden. (LÖFFLER und KRUSE, 1985).



2.2 Weg des Cadmiums in der Nahrungskette

Der Erdboden ist das zentrale Auffangbecken für die meisten nicht abbaubaren Stoffe. Gleichzeitig ist er Ausgangspunkt für den Übergang dieser Stoffe in die Nahrungskette. Zu der natürlichen Vorbelastung, sie beträgt ca. 0,1 mg/kg Boden, bezogen auf 20 cm Ackerkrume (LÖFFLER und KRUSE, 1985), kommen Immisionen durch Cadmium-Niederschläge, Klärschlammaufbringung, sowie mineralische und organische Düngung dazu (UMWELTBUNDESAMT, 1981). Phosphatdünger ist, da sein Cadmiumgehalt unbeeinflussbar ist, ein nicht zu übersehender Cadmiumlieferant für den Boden. Laut KLOKE (1971) enthält er etwa 10 - 100 mg Cadmium/kg. Durch Phosphatdüngung gelangen jährlich ca. 5 g Cadmium/ha in der europäischen Gemeinschaft in den landwirtschaftlich genutzten Erdboden (HUTTON, 1983). Das Aufbringen des Klärschlammes auf landwirtschaftliche Nutzflächen zu dessen Entsorgung (DIEZ, 1982) und zur Bodenverbesserung trug dazu bei, daß die Cadmiumbelastung des Bodens in früheren Jahren drastisch erhöht wurde. Dieser steigenden Cadmiumbelastung trug die Bundesregierung mit der Klärschlammverordnung (AbfKlärV) vom 1. April 1983 Rechnung, die einen maximalen Gehalt von 20 mg Cadmium/kg Trockenschlamm vorschreibt. Die Verordnung beschränkt außerdem die Aufbringungsmenge auf 5 t Klärschlamm-trockenmasse pro Hektar über einen Zeitraum von 3 Jahren.

Wieviel Cadmium aus dem Substrat aufgenommen wird, hängt von verschiedenen Bodenparametern (Cadmiumgehalt, pH, Tongehalt u.a.), pflanzlichen Faktoren und den Eigenschaften des Schwermetalls selber ab (DORN, 1979). Vor allem der pH-Wert beeinflusst die Vorgänge der Ad- und Desorption des Cadmiums im Boden. Ab einem pH-Wert von 6 und niedriger überwiegt die unspezifische Adsorption, wodurch Cadmium zum größten Teil in einer austauschbaren Form vorliegt (SCHACHTSCHABEL et al., 1982). Durch eine physiologisch saure Düngung oder durch saure

Niederschläge wird infolge der Absenkung des pH-Wertes im Boden mehr Cadmium bioverfügbar (KLOKE, 1981; CHMIELNICKA und CHERIAN, 1986). Laut PLUQUET (1984) bewirkte die Anhebung des pH um eine Einheit in einem in-vitro-Versuch einen 14 %igen Rückgang des Cadmiumgehaltes in Pflanzen, während eine 10 %ige Anhebung des Tongehaltes nur eine 2 - 3 %ige Verminderung des Cadmiumgehaltes in den Versuchspflanzen zur Folge hatte.

Pflanzen sind nicht in der Lage, die chemisch sehr ähnlichen Elemente Cadmium und Zink streng voneinander zu unterscheiden. So nehmen sie auch toxische Elemente wie z.B. Cadmium, Quecksilber, Arsen als "Mitläufer" auf. Cadmium hat eine vergleichsweise hohe Mobilität im Boden und gelangt dadurch zu ca. 85 % über die Wurzeln in die Pflanzen (VETTER, 1981; BRÜNE, 1982). In den Pflanzen wird Cadmium zum überwiegenden Teil als Salz anorganischer oder organischer Säuren oder als Chelat gebunden, wie z.B. als Oxalat (DAVIS, 1984), Citrat oder Malat (THURMANN und COLLINS, 1983). Es wurde von WAGNER und TROTTER (1982) auch in Pflanzen ein Cadmium bindendes Protein nachgewiesen, das in vielen seiner Eigenschaften dem bei Wirbeltieren vorkommenden Metallothionein ähnlich ist. GRILL et al. (1987, 1988) sind der Meinung, daß das bei Pflanzen durch Schwermetalle induzierte Protein (Phytochelatin) nur von seiner Funktion her (Entgiftung der Schwermetalle und Homöostase) dem Metallothionein der Wirbeltiere ähnlich ist. Sie fanden dieses Cadmium bindende Protein nicht nur bei Pflanzen höherer Ordnung, sondern auch bei Pilzen (GRILL et al., 1986). Steigt der Cadmiumgehalt des Bodens, steigt auch das Angebot für die Pflanzen. An manchen Orten ist die Speicherkapazität des Bodens für Cadmium bereits überschritten (VETTER et al., 1983; KÖNIG und KRÄMER, 1985). Diese "ruhenden Schadstoffmengen" können im Zusammenwirken mit entsprechenden Boden- und Witterungsfaktoren in Umlauf kommen (MAYER, 1985).

Pflanzen mit relativ hohem Cadmiumgehalt sind neben bestimmten

Pilzen auch Spinat (1,71 mg Cadmium/kg Frischsubstanz), Kopfsalat, Petersilie, Kresse, Schnittlauch und Sellerie. In der Regel lagern Pflanzen mit geringer Blattoberfläche weniger Cadmium ein (MACHELETT und PODLESAK, 1983). Als cadmiumarm gelten Hülsenfrüchte, Tomaten, Beeren, Stein- und Kernobst. Sie enthalten weniger als 0,0060 mg Cadmium/kg Frischgewicht (ISERMANN, 1982; WEIGERT et al., 1984). Unter den Getreidearten haben Weizen und Hafer gegenüber Roggen und Gerste ein höheres Anreicherungsvermögen. OCKER (1986) stellte für Inlandweizen einen durchschnittlichen Cadmiumgehalt von 0,05 - 0,06 mg/kg Frischsubstanz im Gegensatz zu Inlandroggen mit 0,01 - 0,02 mg/kg Frischsubstanz fest. Diese Meßergebnisse blieben in den letzten acht bis zehn Jahren nahezu unverändert.

Hinsichtlich der Akkumulationsfähigkeit der einzelnen Pflanzenteile fand HOFFMANN (1982) deutliche Unterschiede: Wurzeln und Blätter nehmen das meiste Cadmium auf und binden es organisch ein, während in Früchten und Samen wenig Cadmium angereichert wird. So konnte bei Mais in der Pflanze ein Cadmiumgehalt von 10 - 12 mg/kg Trockengewicht festgestellt werden, während sich im Korn nur 0,45 mg/kg Trockengewicht befanden. Cadmium reichert sich im Getreidekorn bevorzugt in den Randschichten an. Deshalb finden sich laut BRÜGGEMANN et al. (1983) in Nachmehlen, Kleien und Keimen von Weizen um den Faktor 2,5 - 3 mal höhere Cadmiumgehalte als im Korn selbst.

Die Hauptbelastung der Tiere mit Cadmium ist auf die orale Aufnahme des Schwermetalls zurückzuführen. Die Halbwertszeiten des Cadmiums im Organismus betragen bei höheren Säugetieren mehrere Jahre und sind von Organ zu Organ verschieden, da Cadmium einem ausgeprägten Gewebetropismus gehorcht. Cadmium besitzt eine hohe Kumulationsneigung mit besonderer Affinität zu Leber und Niere (SHARMA et al., 1982; FRIBERG et al., 1985). Die Cadmiumgehalte der Futtermittel reichen aus, um bei älteren Tieren Cadmium-Akkumulationen hervorzurufen, die z.T. über

das Grenzmaß hinausgehen, das zur lebensmittelhygienischen Betrachtung herangezogen wird (HAPKE, 1984). Normalerweise enthalten aber Lebensmittel tierischen Ursprungs (mit Ausnahme von Innereien) fast immer sehr niedrige Cadmiumgehalte, wie z.B. Eier (0,010 mg/kg Frischsubstanz), Milch (0,001 mg/kg Frischsubstanz), Kalbfleisch und Schweinefleisch (0,005 mg/kg Frischsubstanz), Rindfleisch (0,006 mg/kg Frischsubstanz) und Fischwaren (0,009 mg/kg Frischsubstanz). Bei Innereien ist der Cadmiumgehalt abhängig vom Alter der Schlachttiere. So enthalten Rindernieren 0,453 mg/kg Frischsubstanz gegenüber Kalbsnieren mit 0,078 mg/kg Frischsubstanz (KAUL et al, 1989). MATTHES (1987) weist darauf hin, daß bei ihren Fütterungsversuchen mit Schweinen durch Zugabe von bestimmten organischen Säuren zum Futter die Cadmiumeinlagerung im verzehrbaren Gewebe beträchtlich steigen kann. In Leber und Niere der Mastschweine traten Überschreitungen der Richtwerte des Bundesgesundheitsamtes (WEIGERT et al., 1984) auf.

In landwirtschaftlich wenig genutzten Gebieten ist der pH-Wert des Bodens häufig niedrig. Dadurch ist die Äsung des Wildes im allgemeinen höher mit Cadmium kontaminiert. HECHT (1982) fand in der Leber eines "unbelasteten" Rehs 192 mg Cadmium/kg Frischgewicht, bei einem Wildkaninchen sogar 23100 mg Cadmium/kg Frischgewicht in der Niere (UMWELTBUNDESAMT, 1982).

In Krusten- und Schalentieren wurden für aquatische Organismen besonders hohe Cadmiumgehalte gemessen, die bei Austern 2 mg/kg Feuchtgewicht und bei Krabben 12 mg/kg Feuchtgewicht erreichen können. Miesmuscheln aus verschiedenen Bereichen entlang der deutschen Nordsee- und Ostseeküste enthielten z.T. mehr als 1 mg Cadmium/kg Frischgewicht (FATHI und LORENZ, 1980).

In bezug auf Geflügelfleisch läßt sich sagen, daß bei einer möglichen Cadmium-Kontamination der Futtermittel davon ausge-

gangen werden kann, daß sich in dem der menschlichen Ernährung dienenden Muskelfleisch nur sehr niedrige Cadmiumkonzentrationen finden (NEZEL und VOGT, 1977; WEIGERT et al., 1984). HARDEBECK et al. (1974) untersuchten die Cadmiumanreicherung im Ei mit $^{115}\text{Cadmium}$. Sie konnten in den drei Eifractionen Dotter, Eiklar und Schale kein $^{115}\text{Cadmium}$ feststellen. SÜLZ (1973) konnte nur nach intravenöser Applikation von $^{115}\text{Cadmium}$ im Dotter sehr kleine Mengen Radiocadmium nachweisen. Dieser Befund stimmt im wesentlichen mit Ergebnissen von HENNING et al. (1971) und LEACH et al. (1979) überein.

Betrachtet man diejenigen Personen, die nicht durch ihre Arbeit cadmiumexponiert sind (Arbeiter in Metallhütten, Kohlekraftwerken etc.), so entsteht die vorrangige Cadmiumbelastung des Menschen über die Nahrungsmittel. Die Beurteilung der täglichen Aufnahme von Cadmium ist schwierig, da die Cadmiumaufnahme stark variiert, je nach geographischer Lage, Ernährungsgewohnheiten und der Cadmiumquelle.

Normalerweise enthält die Atemluft $0,001 \mu\text{g Cadmium}/\text{m}^3$ (FRIBERG et al., 1974). Erst ab einer Konzentration von $0,1 - 0,5 \mu\text{g Cadmium}/\text{m}^3$ Atemluft spielt auch die Aufnahme über die Lunge eine Rolle. Diese Werte werden beim Rauchen schnell überschritten. Eine Zigarette enthält $1 - 2 \mu\text{g Cadmium}$. Ein Raucher, der 20 Zigaretten pro Tag raucht, nimmt damit ca. $2 - 4 \mu\text{g Cadmium}$ pro Tag auf (MENDEN et al., 1972; FRIBERG et al., 1985). MOREAU et al. (1983) fanden in Raucherblut $1,33 \mu\text{g Cadmium}/\text{l}$, bei Ex-Rauchern $0,57 \mu\text{g Cadmium}/\text{l}$ und bei Nichtrauchern $0,37 \mu\text{g Cadmium}/\text{l}$.

Eine Belastung über Trinkwasser tritt erst auf, wenn die Cadmiumkonzentration über $5 \mu\text{g}/\text{l}$ steigt (FRIBERG et al., 1974). Laut Klärschlammverordnung vom 1.10.1986 liegt der Grenzwert für den Cadmiumgehalt im Trinkwasser bei $0,005 \text{ mg}/\text{l}$.

Nahrungsmittel, die einen großen Anteil an der Gesamtcadmiumbelastung ausmachen, sind Getreide und Getreideprodukte (durchschnittliche 70 µg/Woche) und Kartoffeln (durchschnittlich 56 µg/Woche) (UMWELTBUNDESAMT, 1982). Werden zusätzlich Innereien von ausgewachsenen Schlachttieren verzehrt, wie z.B. 200 g Schweinenieren pro Woche (ca. 1 mg Cadmium/kg Frischgewicht), so erhöht sich die Belastung deutlich, und zwar in diesem Beispiel um zusätzlich 200 µg Cadmium/Woche.

Die durchschnittliche Cadmiumaufnahme eines männlichen Bundesbürgers beträgt nach neueren Auswertungen (WEIGERT et al., 1984) 0,24 mg Cadmium pro Woche, was ca. 46 % der von der Weltgesundheitsorganisation veröffentlichten (N.N., 1972), vorläufig duldbaren wöchentlichen Aufnahme entspricht. Frauen nehmen im Vergleich dazu 0,18 mg Cadmium pro Woche im Durchschnitt auf, was ca. 43 % des WHO-Wertes entspricht.

Ein Mangel an Spurenelementen, wie z.B. Zink, Eisen, Kupfer und Calcium kann den Schwellenwert für die Absorption erniedrigen und die chronisch toxischen Effekte von Cadmium begünstigen (FOX, 1979).

2.3 Aufnahme, Transport und Speicherung von Cadmium im Körper

Die grundlegenden Besonderheiten des Cadmiumstoffwechsels sind seine sehr lange biologische Halbwertszeit und seine Interaktionen mit verschiedenen essentiellen Nährstoffen. Die lange biologische Halbwertszeit ist vermutlich durch einen fehlenden Homöostasemechanismus bedingt, der die im Alter steigende Cadmiumaufnahme regulieren könnte (CHOWDHURY und CHANDRA, 1987). Bei der Geburt beträgt die Gesamtkörperbelastung weniger als 1 µg Cadmium. Dieser Wert erhöht sich mit steigendem Alter auf einen Wert von 15 - 30 mg beim Erwachsenen (FRIBERG et al. 1974).

Prinzipiell ist die Aufnahme von Cadmium über die Luft oder über die Nahrung möglich.

Quellen für die inhalative Aufnahme von Cadmium sind unter anderem Emissionen von Metallhütten, Zigarettenrauch und Autoabgase (BONNELL, 1955; LEWIS et al. 1972).

Je nach Partikelgröße und Bindungsform wird in der Lunge bis zu 40 % des inhalierten Cadmiums resorbiert (FRIBERG et al., 1974 und 1979). Das bedeutet eine etwa um den Faktor 10 höhere Resorptionsrate als über das Intestinum. Aufgrund der normalerweise niedrigen Cadmiumkonzentration in der Luft spielt die inhalative Belastung für den Menschen eine untergeordnete Rolle. Ausgenommen sind hierbei beruflich Exponierte und Raucher.

Von der Größe, Form und Dichte der Partikel hängt es ab, in welchem Teil des Respirationstraktes sie abgelagert werden. Sind sie so groß, daß sie im nasopharyngealen Teil hängenbleiben, werden sie beim Nasenputzen wieder eliminiert oder abgeschluckt. Vom tracheobronchialen Trakt befördert sie das Flimmerepithel wieder zum Pharynx, wo sie dann ausgespuckt oder

abgeschluckt werden. Damit die Cadmiumpartikel absorbiert werden können, müssen sie bis in die Alveolen gelangen. Von dort aus erfolgt der größte Teil der Absorption ins Blut und in die Lymphe, je nach Löslichkeit der Cadmiumverbindung (OBERDÖRSTER et al., 1980). Nach Untersuchungen von HENZE (1983) reichert sich Cadmium in Zigarettenrauchpartikeln an, die kleiner sind als 2 μm . Diese werden bevorzugt im alveolären Bereich abgelagert. Von dort werden sie absorbiert.

Wie Versuche mit Tieren, die Cadmiumoxid- oder Cadmiumchlorid-Aerosole inhaliert hatten zeigten, hat die Hälfte des in der Lunge abgelagerten Cadmiums als schnelle Fraktion eine Halbwertszeit von einem Tag, der Rest als langsame Fraktion eine Halbwertszeit von 30 - 60 Tagen. Es wird vermutet, daß die langsame Fraktion die alveoläre Clearance repräsentiert, während ein Teil der schnellen Komponente den Umschlag der tracheobronchialen Ablagerungen darstellt (NORDBERG et al., 1985).

Die Resorptionsrate über den Darm ist wesentlich geringer als die pulmonale.

ENGSTRÖM und NORDBERG (1979a) haben Mäusen unterschiedliche $^{109}\text{CdCl}_2$ -Mengen gefüttert und fünf Tage nach der letzten Gabe die Ganzkörperretention in Prozent der verabreichten Menge gemessen. Sie betrug zwischen 0,5 % (bei 1 μg Cadmium/kg Körpergewicht) und 3,2 % (bei 37,5 mg Cadmium/kg Körpergewicht). Im niedrigen Dosisbereich scheint die Absorption durch wachsende Metallothioneinproduktion zu steigen, im mittleren Dosisbereich wird sie nicht weiter erhöht, und der Anstieg bei der höchsten Dosierung kann durch bereits eintretende Darmschäden erklärt werden. BERG und KOLLMER (1983) untersuchten die intestinale Resorption bei verschiedenen hoher chronischer Belastung. Um einen Einfluß des initialen Anstiegs der Metallothioneinsynthese auszuschließen, wurde die Bestimmung der Re-

sorption mittels ^{109}Cd erst nach der sechsten Woche der chronischen Belastung vorgenommen. Den Ratten wurde via Magensonde ^{109}Cd markiertes Trinkwasser appliziert und die prozentuale Absorption des Tracers durch wiederholte Ganzkörpermessungen bestimmt. Der Medianwert der Absorption des verabreichten Tracers betrug in allen Versuchsgruppen ca. 0,36 %.

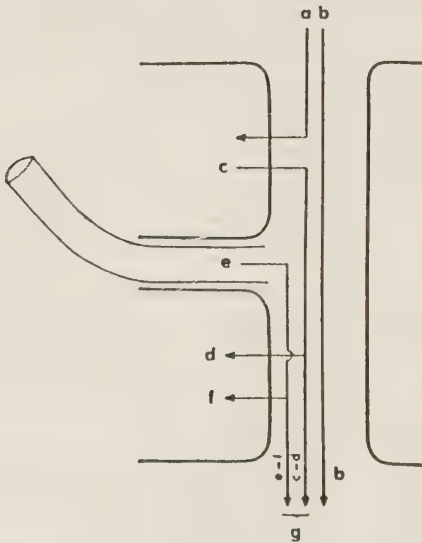
Beim Menschen ist die Absorptionsrate höher. RAHOLA et al. (1972) gaben fünf Freiwilligen eine einzelne Dosis radioaktives Cadmium zu essen. Die intestinale Resorption betrug im Durchschnitt 6 % (4,7 bis 7,0 %).

Die generelle Vorstellung von der Cadmiumaufnahme über den Darm war bisher, daß Cadmium - ungeachtet der chemischen Verbindung - nur nach vorhergehender Ionisation über die Mukosa aufgenommen werden kann (CAMNER et al., 1979). FOULKES (1980) zeigte, daß in die gastrointestinale Mukosa aufgenommenes Cadmium teilweise an Metallothionein gebunden wird. Als CHERIAN et al. (1978) an Mäuse $^{109}\text{CdCl}_2$ und ^{109}Cd -Metallothionein fütterten, fanden sie annähernd die gleiche systemische Absorptionsrate. Der Unterschied bestand nur darin, daß die mit ^{109}Cd -Metallothionein gefütterten Mäuse signifikant mehr Cadmium in den Nieren speicherten. Aus diesen Ergebnissen läßt sich folgern, daß an Metallothionein gebundenes Cadmium vom Darmlumen aus ungespalten in den Blutkreislauf gelangt. Dies bestätigen auch spätere Arbeiten von CHERIAN (1979 und 1983).

Die größte Cadmiumretention im Darm findet sich im vorderen und mittleren Teil des Dünndarms. HIETANEN (1981) vermutet, daß dies die Stellen sind, an denen die Cadmiumabsorption stattfindet. GRUDEN (1982) untersuchte in einem in vitro - Versuch den Cadmiumtransfer durch die Darmwand. Er fand heraus, daß im Duodenum und Jejunum praktisch gleichviel Cadmium transportiert wird. Im Ileum dagegen lag die Transportrate signifikant niedriger. HIETANEN (1981) vertritt außerdem die

Ansicht, daß das Cadmium eine Weile in den Mukosazellen bleibt, bevor es in den Blutkreislauf übertritt. Dadurch geht ein Teil des Cadmiums mit der Desquamation der Darmzellen regelmäßig verloren.

Abb. 2: Wege des über den Darm aufgenommenen Cadmiums
(nach FRIBERG et al., 1985)



- a) verdautes und resorbiertes Cadmium
- b) verdautes, aber nicht resorbiertes Cadmium
- c) Exkretion von Cadmium durch die Darmmukosa
- d) Reabsorption von durch die Mukosa ausgeschiedenem Cadmium
- e) Exkretion von Cadmium über Galle und Pankreassaft
- f) Reabsorption von Cadmium aus Galle und Pankreassaft
- g) Nettoausscheidung von gastrointestinalem Cadmium
- g+b) in den Fäzes enthaltenes Cadmium

Die Cadmiumaufnahme wird durch verschiedene Diätbedingungen beeinflusst. Bei Menschen, die sich nicht in einer Spurenelementmangellage befinden, betragen die Resorptionsquoten über den Darm bis zu 7 %. Durch eine Eisenmangellage kann die Cadmiumresorption bis zu 20 % ansteigen. Ein niedriger Calcium-, Eisen- oder ein niedriger Proteingehalt in der Nahrung erhöhen deutlich die intestinale Cadmiumabsorption (FRIBERG et al., 1974; WINKLER et al., 1984).

Kurz nach der Absorption des Cadmiums wird es im Blut, wo es an Albumin und Proteine mit höherem Molekulargewicht gebunden ist, zur Leber transportiert. Die biologische Halbwertszeit beträgt hier ca. 5 - 10 Jahre (PISCATOR, 1979). Nach ein paar Tagen existiert im Plasma und in den Blutzellen auch an Metallothionein gebundenes Cadmium. Dies wird durch Pinozytose in die Nierentubuli aufgenommen und anschließend in den Lysosomen abgebaut. Bei diesem Vorgang wird Cadmium frei, das seinerseits wieder die Metallothioneinsynthese der Nierenzellen stimuliert (NORDBERG, 1984). PISCATOR (1979) errechnete für das Cadmium in der Niere eine biologische Halbwertszeit von bis zu 30 Jahren.

Daß Neugeborene eine besonders hohe intestinale Absorption von Cadmium zeigen, wird auf die Kombination der beiden Faktoren junges Alter und Milchdiät zurückgeführt (SLOBODAN, 1977). KELLO und KOSTIAL (1977) fanden bei neonatalen Ratten eine um den Faktor 80 höhere Cadmiumabsorption im Darm als bei ausgewachsenen Tieren. Außerdem hatten alle Ratten, die eine Milchdiät erhielten, höhere Cadmiumabsorptionswerte als die Kontrollgruppen. Letzteres bestätigten KOSTIAL et al. (1984) in einem Fütterungsversuch mit sechs Tage alten Ratten, die sie acht Stunden lang mit Kuhmilch oder einer Mixtur von Rattenfutterinhaltsstoffen fütterten. Daß reine MilCHFütterung bei Ratten zu einer erhöhten Cadmiumresorption führt, beschreiben auch RABAR und KOSTIAL (1981). ENGSTRÖM und NORDBERG (1978)

fütterten ausgewachsenen Mäusen eine Milchdiät und konnten danach in verschiedenen Organen eine doppelt so hohe Cadmiumkonzentration messen als in den entsprechenden Organen der mit Pellets gefütterten Mäuse. In diesem Zusammenhang fand KOLLMER (1975) bei einer Untersuchung an graviden und laktierenden Ratten, daß essentielle Spurenelemente, wie z.B. Zink, Kupfer und Eisen bei graviden Ratten in größeren Mengen in der Leber bis zum Geburtstermin zurückgehalten werden. Dann geben sie diese "überschüssigen" Mengen in einem relativ kurzen Zeitraum ab und die Leber der Jungtiere nimmt relativ große Mengen der gleichen Spurenelemente auf. Dies bestätigen WIDDOWSEN et al., (1972) auch für Menschen. ENGSTRÖM und NORDBERG (1979b) beschreiben in einer Studie, daß das Alter und die Vorbehandlung der Tiere einen bedeutenden Einfluß auf die Cadmiumretention haben. Junge Tiere nehmen deutlich mehr Cadmium auf und haben eine höhere Gesamtkörperretention als alte Tiere. Die biologische Halbwertszeit des Cadmiums ist allerdings von diesen Faktoren unbeeinflusst. Wurden Tiere vor Versuchsbeginn längere Zeit mit Cadmium gefüttert, zeigten sie nach einmaliger Cadmiumgabe deutlich höhere intestinale Absorptionsraten als nicht vorbehandelte Tiere.

Generell kann man sagen, daß die gastrointestinale Cadmiumaufnahme signifikant vor allem durch den Eisenstatus (FOX, 1974; FLANAGAN et al., 1978), die Calciumaufnahme (WASHKO und COUSINS, 1976) und durch das Lebensalter (BUNKER et al., 1984) beeinflusst wird.

Die Ausscheidung von Cadmium aus dem Organismus erfolgt hauptsächlich über Faezes und Urin. Die Exkretion über den Urin wird durch die tägliche Cadmiumaufnahme, die Gesamtkörperbelastung und durch eventuelle Nierenschäden beeinflusst (FRIBERG et al., 1985). Es wird nur ein sehr geringer Teil des insgesamt resorbierten Cadmiums, ca. 0,005 - 0,01 % der Gesamtkörperbelastung des Menschen, ausgeschieden (FRIBERG et al.,

1979). NORDBERG (1972) zeigte an Tieren, daß die Cadmiumausscheidung über den Urin im Alter ansteigt. Dies bestätigen ELINDER et al. (1978) und FRIBERG et al. (1985) auch für Menschen. Wieviel Cadmium über die Faezes aus dem Körper gelangt, wird auch durch die Cadmiumausscheidung über die Galle beeinflusst. Sie beträgt durchschnittlich ca. 5 % der fäkalen Cadmiumexkretion (FRIBERG et al., 1985).

2.4 Bedeutung des Metallothioneins für die Anreicherung von Cadmium im Organismus

Das Cadmium bindende Protein Methallothionein wurde zuerst von MARGOSHES und VALLEE (1957) aus der Nierenrinde des Pferdes als Cadmium bindendes Protein isoliert. Ein paar Jahre später isolierten es PULIDO et al. (1966) auch aus der menschlichen Nierenrinde. Seinen Namen erhielt Metallothionein aufgrund seines hohen Metallbindungsvermögens und seines hohen Thio-Schwefelgehalts (KÄGI und VALLEE, 1960).

Metallothioneine sind in allen parenchymatösen Organen, im Gehirn, in der Muskulatur und in allen Zelltypen vorhanden. In Lebern mit einem hohen Kupfergehalt finden sich beträchtliche Mengen Kupfer-Metallothionein in den Lysosomen und anderen speziellen Fraktionen der Leber (MEHRA und BREMNER, 1984).

Tab.1: METALLOTHIONEINGEHALT VERSCHIEDENER ORGANE
($\mu\text{g/g}$)

Organ	normal	nach Cadmiumgabe*
Leber	365,81 $\pm$ 22,46	1484,90 $\pm$ 129,68
Niere	371,19 $\pm$ 10,68	2761,34 $\pm$ 70,70
Darm	92,07 $\pm$ 4,81	369,56 $\pm$ 10,18
Hoden	27,80 $\pm$ 4,98	64,89 $\pm$ 5,72
Herz	10,47 $\pm$ 1,01	74,66 $\pm$ 10,75
Lunge	25,52 $\pm$ 2,83	31,56 $\pm$ 1,73

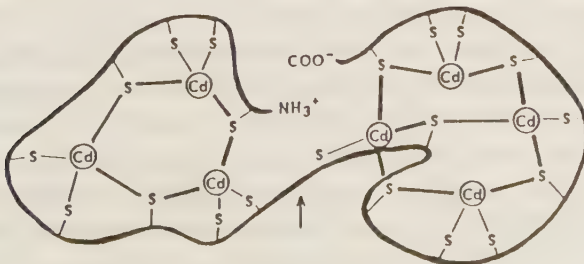
*Cadmiumgabe: 5mg/kg Körpergewicht, 24 Wochen oral, an Affen
(modifiziert nach NATH et al., 1984)

Mit der Einführung der Gelfiltration und der Atomabsorptionsspektroskopie wurde die Isolierung vereinfacht. Das

Molekulargewicht eines Metallothioneins in der Niere beträgt ca. 6200, von Metallothionein im Darm ca. 10000. Der Metallgehalt der Metallothioneine wird zwischen 5 und 7 g-Atom/Mol Metallothionein angegeben. Sie enthalten in einer einfachen Polipeptidkette aus 61 Aminosäuren sehr hohe Konzentrationen an schwefelhaltigen Aminosäuren, so z.B. 25 - 30 % Cystein und sind meistens frei von aromatischen Aminosäuren. Es sind keine Disulfidbrücken vorhanden und alle Cysteinreste sind durch Metallbindungen vergeben (KÄGI und VALLEE, 1961). Durch z.B. HPLC Gelpermeation können Metallothioneine in zwei Iso-proteine MT-I und MT-II getrennt werden, die sich nur in einigen wenigen Aminosäureresten unterscheiden. Auch in ihren chemischen Eigenschaften sind sie sich sehr ähnlich (WINGE und MIKLOSSY, 1982a).

Betrachtet man das Cadmium- oder Zink-Metallothionein genauer, lassen sich zwei Stränge unterscheiden. Der C-terminale Teil, der 11 Cysteinreste enthält, bindet vorzugsweise vier Cadmiumatome. Der N-terminale Teil, der die restlichen neun Cysteinreste enthält, bindet die übrigen drei Cadmiummetallatome (WINGE und MIKLOSSY, 1982b).

Abb. 3: Schematisierte Struktur des Cadmiumthioneins aus einer Rattenleber (nach WINGE und MIKLOSSY, 1982b)



Vom Metallothionein sind unterschiedliche Typen, wie z.B. Kupfer-Metallothionein, Cadmium- und Zink-Metallothionein bekannt. Inzwischen konnten über 30 verschiedene Metallothioneine aus Tierorganen, vor allem Leber und Niere, isoliert und deren Aminosäuresequenz aufgeklärt werden (WEBB, 1979).

Metallothioneine binden Zink, Kupfer, Cadmium, Silber, Quecksilber und andere Metalle. Die Bindung von Kupfer ist wesentlich stärker als die von Cadmium, das wiederum fester gebunden wird als Zinkatome (BREMNER, 1987; SARKAR, 1987).

Intrazellulär ist die wichtigste Aufgabe der Metallothioneine die Schwermetallbindung, wodurch die Zelle zumindest für eine begrenzte Zeit vor toxischen Wirkungen geschützt ist (BREMNER, 1987), da durch die feste Bindung des Schwermetalls nur ein geringer, ungebundener Teil in der Zelle für Interaktionen mit Enzymen und Zellstrukturen frei ist. CHERIAN (1977) injizierte Ratten, denen vierundzwanzig Stunden vorher CdCl_2 i.p. injiziert worden war und einer Kontrollgruppe $^{109}\text{CdCl}_2$. Bei der vorbehandelten Gruppe fand er eine erhöhte Metallothioneinsynthese in der Leber und insgesamt eine größere Menge an gebundenem $^{109}\text{Cadmium}$ in der Leber. Die Ausscheidung von Cadmium über die Galle war reduziert. Die renale Akkumulation von Cadmium war durch die Vorbehandlung unbeeinflusst. Das läßt darauf schließen, daß eine weitere wichtige Aufgabe des Metallothioneins die Speicherung von Cadmium ist.

Interessant wurde Metallothionein vor allem, als PISCATOR (1964) herausfand, daß die Metallothioneinsynthese durch Cadmium induziert werden kann. Er zeigte, daß durch Fütterung von Cadmium an Kaninchen der Metallothioneingehalt der Leber beträchtlich stieg. Die erhöhte Metallothioneinsynthese sollte dazu dienen, die Zellen vor Schäden durch das toxische Schwermetall zu bewahren. Diese Vermutung bestätigen auch GLENNÄS und RUGSTAD (1984). Sie fanden heraus, daß mehr als 66 % des

Cadmiums in Zelltypen, die gegen eine Cadmiumintoxikation widerstandsfähig sind, an Metallothionein gebunden sind. Die Spurenelemente Cadmium und Zink sind beide in der Lage, die Metallothioneinsynthese zu regulieren. Kurz nach dem Eintreten eines der beiden Metalle in Hepatozyten steigt der Metallothionein-mRNA-Gehalt in Leberpolysomen an. Ist genügend von dieser Poly-(A+)-RNA synthetisiert, steigt gleichzeitig die Metallothioneinsynthese und die Metallbindung (COUSINS, 1979). Durch die Anwesenheit von Metallothioneinen in der Zelle wird dann vermehrt die mRNA synthetisiert, die die Metallothioneinsynthese codiert (CHERIAN und NORDBERG, 1983). SHAIK und SMITH (1977) stellten fest, daß Metallothionein in der Niere wesentlich schneller (in weniger als eine Stunde) induziert wird als in der Leber (acht bis zwölf Stunden nach der Injektion).

Nicht nur Cadmium, sondern auch Kupfer, Zink und viele andere, nicht essentielle Elemente können die Induktion der Metallothioneinsynthese anregen (WEBB, 1972; RICHARDS und COUSINS, 1975).

Eine Zink-Erhöhung in der Diät führt zu einer verstärkten Metallothioneinsynthese in unterschiedlichen Organen der Tiere (RICHARDS und COUSINS, 1976), wobei Zink in manchen Fällen abnorm hoch zugefügt werden muß, bevor ein Effekt sichtbar wird. Die stimulierende Wirkung von Zink auf die Metallothioneinsynthese kann auch beobachtet werden, wenn man unterschiedliche Zelltypen, wie z.B. Hepatozyten (FAILLA und COUSINS, 1978) oder Eierstockzellen von chinesischen Hamstern (ENGER et al., 1980) in einem Zink enthaltenden Medium inhibiert.

In bezug auf die Metallothioneinsynthese-Induktion durch Kupfer sind die Wissenschaftler geteilter Meinung. Einerseits bestätigen mehrere Autoren, daß Injektionen hoher Kupferkonzentrationen bei Ratten und Mäusen die Metallothioneinsynthese in

Leber und Nieren erhöhen (BREMNER und YOUNG, 1976; WINGE et al., 1981). Dabei ist Kupfer bei dem Schwellenwert, der nötig ist, um die Metallothioneinsynthese in der Mäuseleber zu erhöhen, ein schlechterer Induktor als Zink und Cadmium (DURNAM und PALMITER, 1981). Andererseits fanden BREMNER et al. (1986), daß selbst hohe Kupfergaben über das Futter kein Ansteigen von Metallothionein in der Rattenleber zur Folge hatten, wenn nicht auch die Kupfermenge in den Leberzellen erhöht war.

Physiologische Stimuli, wie z.B. Hunger und Streß können, und zwar vor allem in der Leber, die Metallothioneinproduktion anregen (BREMNER, 1987). Den gleichen Effekt haben verschiedene Chemikalien, wie z.B. Jodessigsäure (HEILMAIER, 1984). Auch Hormone beeinflussen die Metallothioneinsynthese. Bei weiblichen Tieren findet man eine höhere Metallothioneinkonzentration als bei männlichen; nach Progesteronbehandlung steigt die Metallothioneinkonzentration, während sie nach der Ovariektomie fällt (BREMNER et al., 1981).

Durch die Gabe von Actinomycin D, Cyclohexamid oder Puromyzin wird die Fähigkeit der Metalle zur Induktion der Synthese verhindert und sie akkumulieren (COUSINS, 1985).

Schon in der Mukosa des Dünn- und Dickdarms wird Cadmium nach oraler Aufnahme zu ca. 95 % an Metallothioneine gebunden. TAGUCHI und NAKAMURA (1982) isolierten aus der Darmschleimhaut ein Metallothionein mit einem Molekulargewicht von ca. 10000.

Das über den Darm aufgenommene Cadmium gelangt erst zur Leber. Sie weist den höchsten Metallothioneingehalt im Organismus auf. Zum Transport von der Leber zur Niere dienen möglicherweise die im Plasma befindlichen Metallothioneine (SUZUKI, 1981) und Hämoglobin in den Erythrozyten (NORDBERG et al., 1971). WAKU (1984) zerteilte Leber und Nieren von mit Cadmium

gefütterten Ratten in die Fraktionen Zellkern, Mitochondrien, Mikrosomen und Zytosol. Dann untersuchte er die chemischen Verbindungen des Cadmiums in den einzelnen Fraktionen. Dabei fand er heraus, daß ca. 90 % des Gesamtcadmiums im Zytosol an Metallothionein gebunden vorhanden waren, 3 - 5 % in den mitochondrialen Fraktionen, und 5 - 7 % in den mikrosomalen Fraktionen der beiden Organe. Dies bestätigen TEMPLETON et al. (1985), die Metallothionein in der Leber vor allem im Zytosol fanden.

Wie schnell Metallothionein abgebaut wird, scheint mit seinem Metallgehalt zusammenzuhängen (BREMNER und MEHRA, 1983). So kann die Halbwertszeit von Metallothionein in der Leber von Ratten zwölf Stunden bis zu fünf Tage (CAIN und HOLT, 1979) betragen, abhängig vom Metallgehalt des Proteins und vom Ernährungszustand des Tieres. COUSINS (1979) beschreibt, daß der Abbau des Metallothioneins davon abhängig ist, welches Metall gebunden ist. Es war möglich zu demonstrieren, daß Zink-Metallothionein eher abgebaut wird als Cadmium-Metallothionein.

2.5 Toxizität von Cadmium

Damit Cadmium akut toxisch wirkt, muß es in ausgesprochen hohen Dosen aufgenommen werden. Bei der Inhalation eines Cadmiumaerosols, z.B. beim Schweißen, Schmelzen oder Löten Cadmium enthaltender Materialien treten die ersten Vergiftungserscheinungen frühestens 24 Stunden nach der Exposition auf. Die Konzentration in der Atemluft muß ca. 1 mg/m^3 über einen Zeitraum von acht Stunden betragen (bei schlechter Lüftung). Vorherrschende Symptome sind Kurzatmigkeit, Schwäche, Fieber und schwerwiegende respiratorische Insuffizienz mit Schock und evtl. Tod (bei ca. 5 mg/m^3 Luft, acht Stunden lang). Bei nicht tödlichem Ausgang folgen eine Lungenentzündung oder manchmal ein Lungenödem (FRIBERG et al., 1974). Der MAK-Wert (Maximale Arbeitsplatzkonzentration) beträgt für Cadmium $0,05 \text{ mg/m}^3$ (SCHÄFER und FORTH, 1982).

Beim Abschlucken hoher Cadmiumkonzentrationen folgen als klinische Symptome Schwindelgefühl, Erbrechen, Bauchkrämpfe und Kopfschmerzen. In schweren Fällen kann es zu Durchfall und zum Schock kommen. Bei der Ingestion von hohen Cadmiumdosen treten diese Symptome innerhalb von Minuten nach dem Verzehr auf (FRIBERG et al., 1974). Bereits 15 mg Cadmium können zu derartigen Symptomen führen (MARKARD, 1977). In bezug auf die Toxizität von oral verabreichtem Cadmium bei Hühnern fanden KRAMPITZ et al. (1974), daß Zulagen von 3 bis 61 mg/kg Cadmium im Futter keinen negativen Einfluß auf Futterverzehr und Gewichtszunahme der Hähnchen zeigten. Allerdings verursachten sie Nieren- und Darmentzündungen. Erst ab 91 mg/kg Cadmium im Futter war eine Verminderung der genannten Parameter festzustellen. 216 mg Cadmium/kg Körpergewicht wirkten letal.

Aus zahlreichen Studien geht hervor, daß es Unterschiede unter den Tieren und Tierarten in bezug auf ihre Toleranz gegenüber Cadmium und anderen Schwermetallen gibt. Da bei derartigen

Betrachtungen in der Regel die Ingestion zur toxischen Wirkung in Beziehung gesetzt wird, dürfte ein großer Teil dieser Unterschiede auf die unterschiedliche Resorption zurückzuführen sein. In der Bevölkerung scheinen Neugeborene und schwangere Frauen besondere Risikogruppen zu sein (FRIBERG et al., 1979). Außerdem haben die Zusammensetzung der Nahrung und Ernährungsstatus einen großen Einfluß darauf, wie stark ein Individuum toxische Schwermetalle resorbiert (FOX, 1974).

Durch eine Protein-Mangelernährung wird die Cadmiumresorption erhöht, der Entgiftungsprozess für Cadmium in Leber und Niere behindert und dadurch die Anfälligkeit für eine Cadmiumintoxikation gesteigert (TEWARI et al., 1986). Bekanntestes Beispiel einer chronischen oralen Cadmiumvergiftung ist die zwischen 1945 und 1966 in Japan beobachtete Itai - Itai Krankheit. Sie äußerte sich vornehmlich in Skeletterkrankungen, wie Osteomalazie und Osteoporose. Betroffen waren vor allem mehrgebärende Frauen nach der Menopause. Sie litten außer an Skeletterkrankungen unter anderem an Proteinurie und Glukosurie. Die schwere Osteomalazie ist wahrscheinlich nicht nur Folge der durch Cadmium bedingten Nierenschädigung, sondern gleichzeitig bedingt durch eine verminderte Calcium -, Vitamin D - und Eiweißzufuhr sowie einen Mangel essentieller Nahrungsstoffe. Cadmium wird im Gastrointestinaltrakt zwar nur zu einem relativ geringen Prozentsatz resorbiert, aber durch seine hohe biologische Halbwertszeit (bis zu 30 Jahren) steigt die Belastung des Menschen mit wachsendem Alter.

Das Zielorgan für Cadmium ist die Niere. Ab einer kritischen Konzentration, die für die Nierenrinde auf ca. 200 mg/kg Nierenrindenfeuchtgewicht geschätzt wird, werden Cadmium tubuläre Schäden verursacht (FRIBERG et al., 1974; WHO, 1979). Diese Schädigung der Nierentubuli wird sichtbar durch die Ausscheidung von kleineren Proteinen, wie z.B. β_2 - Mikroglobulin oder retinolbindendes Protein. Wird die Niere weiterhin mit Cadmium

belastet, können schwerwiegendere Schäden auftreten, die auch die Glomeruli betreffen (ANDERSEN und SCHÄFER, 1986). SHIROISHI et al. (1977) konnten bei Cadmium exponierten japanischen Farmern eine um den Faktor 10 erhöhte Ausscheidung von Gesamtprotein messen. Die β_2 -Mikroglobulinausscheidung war sogar um das Tausendfache erhöht. BERNARD et al. (1985) fanden bei Tieren in diesem Zusammenhang heraus, daß die Ausscheidung von β_2 -Mikroglobulin und Albumin - abhängig von der Applikationsart des Cadmiums und dem Alter der Tiere - durchaus schon unterhalb der kritischen Grenze von 200 mg/kg, und zwar bei ca. 60 - 100 mg/kg, erhöht sein kann. Als sie Ratten 100 mg Cadmium/kg über das Trinkwasser verabreichten, schieden die jungen Tiere schon bei ca. 62 mg Cadmium/kg Feuchtgewicht vermehrt Albumin über den Harn aus und bei den alten Tieren erhöhte sich bei ca. 117 mg Cadmium/kg Feuchtgewicht die β_2 -Mikroglobulinausscheidung. Dies bestätigen auch OSBORN et al. (1985). Sie untersuchten durch Cadmium verursachte Nierenschäden bei wilden Seevögeln und bei Labortieren. BERNARD et al. (1985) folgerten daraus, daß die kritische Konzentration von Cadmium in der Nierenrinde bei manchen Bevölkerungsgruppen, die Cadmium aus der Umwelt aufnehmen, unterhalb von 200 mg/kg liegen kann. ROELS et al. (1983) schätzten allerdings die kritische Konzentration von Cadmium in der Nierenrinde auf ca. 215 mg/kg. Dieses Ergebnis stammt von Untersuchungen an Arbeitern, die aufgrund ihrer beruflichen Exposition Cadmium inhalieren.

Bei beruflich Cadmium exponierten Personen werden durch das Einatmen von Cadmiumstäuben und -dämpfen Lungenemphyseme und Nierenschäden verursacht (FRIBERG, 1950).

2.6 Interaktionen verschiedener Vitamine und Spurenelemente mit Cadmium

Der Zusammensetzung der Nahrung, wie z.B. dem Gehalt an Protein, Vitaminen und Ausgewogenheit der Spurenelementmenge, kommt eine große Bedeutung bei der Aufnahme von toxischen Schwermetallen zu (FOX, 1979; BREMNER und CAMPBELL, 1980; BREMNER et al., 1981; SCHENKEL, 1983 und 1986; KOLLMER und BERG, 1988).

Seit langem ist bekannt, daß bei Pyridoxinmangel die Eisen- und Kupferresorption erhöht ist (GUBLER et al., 1949). Bei jungen Frauen mit Vitamin B₆-Mangel fand TURNLUND (1987) eine erhöhte Zinkresorption. Die Resorption des chemisch ähnlichen Cadmiums bei Vitamin B₆-Mangel wurde nicht untersucht.

STOWE et al. (1974) stellten einen Einfluß von Pyridoxingaben auf die Cadmiumtoxizität bei Ratten fest. Bei Vitamin B₆-Mangel trat ein verzögertes Wachstum auf und es fand sich eine geringere Cadmiumakkumulation als bei Vitamin B₆-Zulagen von 22 und 44 mg/kg Futter. In Leber und Niere zeigte die Cadmiumakkumulation eine positive Korrelation mit dem Vitamin B₆-Gehalt des Futters.

Eine vielleicht in bezug auf Metallothionein wichtige Feststellung machten SAMPSON et al. (1988). Eine marginale Vitamin B₆-Versorgung von Ratten verschlechterte die Proteinsynthese in der Leber. Im Gegensatz dazu erhöhte sich die Proteinsyntheserate in der Niere um 47 %.

Eine gesteigerte Vitamin C-Zufuhr in eisenhaltigen Diäten reduziert deutlich die Cadmiumakkumulation in der Niere MEIER (1987). Auch alleinige Vitamin C-Gaben verringern die Cadmiumresorption (FOX et al., 1980; RAMBECK et al., 1988).

Vitamin E-Gaben können in bestimmten Dosierungen die durch Cadmium induzierte Lipidperoxidation aufheben (DIPLOCK et al., 1986). Im Gegensatz dazu stellten VOGT et al. (1981) fest, daß Vitamin E keinerlei positive Auswirkungen hatte, als sie versuchten, toxische Effekte von Cadmiumzusätzen zum Futter durch unterschiedliche Nahrungskomponenten zu mildern.

Viele Autoren beschreiben eine gesteigerte Cadmiumresorption durch einen Mangel an einzelnen Spurenelementen (FRIBERG et al., 1979; FOX, 1979 und 1988; SCHENKEI, 1986).

Selen ist ein essentieller Bestandteil des reduzierenden Enzyms Glutathionperoxidase und wirkt zusammen mit Vitamin E in biologischen Systemen als Antioxidans (OH et al., 1974).

Es scheint bei verschiedenen Tierarten einen schützenden Effekt vor akuter Cadmiumtoxizität zu haben. So z.B. hat die vorherige oder gleichzeitige Injektion von Selenverbindungen bei Ratten, denen einmalig Cadmium injiziert wurde, die Entwicklung einer Hoden- (KAR et al., 1960; GUNN et al., 1968) oder Plazentaneekrose (PARIZEK et al., 1968) verhindert. MUKHERJEE et al. (1988) untersuchten den Effekt von Selen auf Cadmium induzierte Chromosomenaberrationen. Sie gaben Mäusen nacheinander über eine Magensonde CdCl_2 und Natriumselenit ein. Sie fanden heraus, daß Selen vor einer Cadmium induzierten Zytotoxizität schützen kann. Es entstanden weniger aberrante Zellen bei der Gabe relativ niedriger Selendosen.

Selenzusätze zum Futter senken deutlich die CdCl_2 -Retention (BRUCKNER, 1988). CHEN et al. (1975) vermuten, daß Selen eine Umverteilung des Cadmiums in Hoden und Nieren von Proteinen mit niedrigem Molekulargewicht zu Proteinen mit hohem Molekulargewicht bewirkt. Dieser Meinung sind auch MUKHERJEE et al. (1988). Aber sie halten auch eine zweite Erklärung, und zwar daß Selen Komplexe mit Metallothionein bildet oder eine Kombi-

nation beider Vorgänge für möglich. Wird Selen an Proteine im Plasma und in einigen Organen gebunden, so verändert es die Bindungsaffinität der Proteine für Cadmium und andere Metalle (CHEN et al., 1974).

WHANGER (1985) ist der Ansicht, daß nur äquimolare Selenmengen in der Lage sind, Vergiftungserscheinungen durch Schwermetalle zu verhindern. Allerdings kann Selen nur in sehr geringen Dosierungen zur Prophylaxe von chronischen Cadmiumintoxikationen dienen, da es in höheren Konzentrationen selbst toxisch wirkt.

Zink erscheint in der Natur zusammen mit Cadmium und ähnelt ihm stark in seinen chemischen und physikalischen Eigenschaften. Junge Wachteln, die in einer Zinkmangellage sind, speichern deutlich mehr Cadmium in der Leber (FOX et al., 1984). WAALKES (1986) fütterte ausgewachsenen Ratten, die in einer leichten Zinkmangellage waren, unterschiedliche Cadmiumkonzentrationen. Bei den drei höchsten Cadmiumdosierungen (50, 100 und 200 mg/kg Futter) war vermehrt Cadmium in den Nieren der Tiere zu finden.

BUNDSCHERER (1984) beobachtete bei adäquater Zinkversorgung (50 mg Zink/kg Futter) gegenüber marginaler Zinkversorgung (Futter ohne Zinkzusatz) eine um bis zu 40 % verminderte Cadmiumretention in Leber und Nieren von Masthähnchen. Ein Zinküberschuß im Futter blieb ohne verstärkenden Effekt. Einen protektiven Effekt des Zinks auf die Cadmiumaufnahme aus dem Futter fanden auch JACOBS et al (1983). FOULKES (1980) untersuchte den Cadmiumtransport im Rattendarm. Nach der Perfusion des Darms mit Cadmium, unter Zugabe unterschiedlicher Spurenelemente, wusch er das Darmlumen aus. Dabei wurde deutlich, daß Zugabe von Zink oder EDTA zur Cadmiumlösung das Auswaschen des Cadmiums beschleunigen.

Von praktischem Interesse ist besonders der Einfluß von Zink

auf die Cadmiumretention bei niedrigen Cadmiumkonzentrationen in der Diät, entsprechend der geringen "natürlichen" Cadmiumaufnahme des Menschen und der Tiere. FOX et al. (1979) verabreichten jungen Wachteln in einer Kasein-Gelatin-Diät geringe Cadmiumkonzentrationen zusammen mit ansteigenden Zinkkonzentrationen. Außer in den Nieren wurde in allen untersuchten Organen (Magen, Duodenum, Jejunum-Ileum, Leber) die Cadmiumkonzentration deutlich reduziert. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen JACOBS et al. (1974a und b), als sie jungen Wachteln einen maßvollen Überschuß an Zink (30 mg/kg Futter), Mangan (12 mg/kg Futter) und Kupfer (4 mg/kg Futter) fütterten. Cadmium erhielten die Tiere in geringen Dosierungen von 0,02 mg/kg bis 1,02 mg/kg Futter als $^{109}\text{Cadmium}$. In Leber und Nieren wurde daraufhin deutlich weniger Cadmium angereichert.

RUNKEL und PAYER (1984) erörterten, ob eine unterschiedliche Adaptation der Tiere an Cadmium und Zink einen Einfluß auf die Akkumulation von Cadmium und Zink hat. Sie fanden dabei heraus, daß Zink in der Leber die Akkumulation von biologisch gebundenem Cadmium steigert, aber auf die Akkumulation von anorganischem Cadmium keinen Einfluß hat. In der Niere verhält es sich umgekehrt: Zink steigert die Akkumulation von anorganischem Cadmium. Andere Autoren berichten, daß CdCl_2 , selbst wenn es in niedrigen Dosen verabreicht wird, deutlich den Zinkstoffwechsel in der Leber beeinflusst. Der Grad der Störung korreliert mit der aufgenommenen Cadmiummenge. Ist die Diät zinkarm, verursachen niedrige Cadmiumgaben schwere Zinkmangelercheinungen. Diese bleiben aus, wenn Zink im Futter in adäquater Menge vorhanden ist (PETERING et al., 1971 und 1979).

Beim Menschen ist der Anstieg des Cadmiums in der Nierenrinde im Alter von einem äquimolaren Anstieg des Zinks begleitet. PISCATOR und BLIND (1972) sind der Ansicht, daß dies durch das in der Niere gespeicherte Metallothionein begründet ist, das äquimolare Mengen dieser beiden Metalle enthält.

Daß die Kupferabsorption im Darm bei hohen Cadmiumgaben reduziert ist, beobachteten DAVIES und CAMPBELL (1977). Dies bestätigen EVANS et al. (1970) in bezug auf Cadmium und Zink im Darm. Die beiden Metalle konkurrieren mit Kupfer um die Schwefelgruppen des duodenalen Thioneins. Studien an Ratten zeigen, daß schon geringe Aufnahmen von Cadmium (1,5 mg/kg) eine signifikante Reduktion des Plasma-Coeruloplasmins und des Kupfergehalts der Niere hervorrufen. Wird die Cadmiumkonzentration auf 6 mg/kg erhöht, verstärken sich diese Effekte. KOMSTASZUMSKA und CZUBA (1986) fanden Gegenteiliges. Sie injizierten Ratten vier Wochen lang Cadmium subcutan und maßen danach die Verteilung von Kupfer und anderen Spurenelementen im Organismus. Der Kupfergehalt der Nieren war signifikant erhöht. Ähnliche Untersuchungen machten JACOBS et al. (1977 und 1983) Sie fanden heraus, daß die Kombination von Kupfer und Mangan die Langzeitakkumulation von Cadmium erhöhen kann. Eine alleinige Kupferzulage, die dem doppelten Bedarf entsprach, erhöhte die im Jejunum, Ileum und in Leber und Nieren gemessenen Cadmiumwerte.

FOX et al. (1984) untersuchten umgekehrt den Einfluß von Kupfer auf den Cadmiumstoffwechsel. Bei jungen Wachteln verstärkt ein leichter Kupfermangel der Tiere die Cadmiumretention in der Niere, beeinflußt aber den Cadmiumgehalt der Leber nicht.

MILLS (1974) zieht aus seinen Untersuchungen den Schluß, daß Zink die Retention von Cadmium und Kupfer reduziert. Über den Effekt, den hohe Kupfermengen im Futter auf die Cadmiumretention hervorrufen, können seiner Meinung nach noch keine Aussagen gemacht werden.

Ein erhöhter Mangan-Zusatz zum Futter von Wachteln, der das doppelte des eigentlichen Bedarfs ausmacht (24 mg/kg), hatte keinen deutlichen Effekt auf den Cadmiumgehalt in Leber oder Niere der Tiere. Sie erhielten 0,145 mg Cadmium/kg Futter. In

Jejunum und Ileum aber wurde die Cadmiumkonzentration erhöht (JACOBS et al., 1983). Auch THE TASK GROUP ON METAL INTERACTION (1978) beobachtete eine Erhöhung der intestinalen Cadmiumaufnahme bei Mangan-Zusatz zum Futter.

GRUDEN et al. (1985) untersuchte den Mangan-Transfer und die Retention von Mangan in der Duodenalwand. Verabreichten sie fünf Wochen alten, weiblichen Albinoratten drei Tage lang täglich Cadmiumdosen von 0,02 mg/Tier und mehr, nahmen Transfer und Retention des Mangans signifikant ab.

Gibt man gleichzeitig hohe Mangan- und Cadmiummengen ins Trinkwasser, ist die Cadmiumkonzentration in Leber, Niere und Cortex niedriger, als wenn man nur Cadmium über das Trinkwasser verabreicht (SARHAN et al., 1986).

Interaktionen zwischen Cadmium und Mangan konnten ELSENHANS et al. (1987) nur im Intestinum beobachten, während Interaktionen zwischen Cadmium und Eisen in fast allen Geweben stattfinden.

3 PROBLEMSTELLUNG

In der vorliegenden Arbeit sollte der Einfluß verschiedener Nahrungszusätze auf eine mögliche Reduktion der Cadmiumretention in der Niere untersucht werden. Als Modelltier diente das wachsende Huhn.

Die Kenntnisse über die Wirkung von Vitaminen auf die Cadmiumaufnahme im Darm sind bislang nur unvollständig. In diesen Untersuchungen war die Frage von Interesse, wie sich unterschiedliche Vitamin E- und Selen-Zusätze zum Futter auf die Cadmiumretention auswirken.

Da Vitamin B₆-Mangel und unterschiedliche Vitamin B₆-Zulagen zur Diät bei Ratten die Cadmiumresorption verändern können, sollte in dieser Arbeit untersucht werden, ob bei Hühnerküken ähnliche Effekte zu erzielen sind.

Für viele zweiwertige Metalle sind Interaktionen mit Cadmium beschrieben. Deshalb sollte im Rahmen dieser Arbeit überprüft werden, ob Kupfer Auswirkungen auf die intestinale Resorption von Cadmium hat. Weiter war interessant, ob zusätzliche Zink-Zulagen zum Futter eventuelle Effekte durch Kupfer rückgängig machen können.

Eine weitere Fragestellung in unseren Versuchen war, ob unterschiedliche Mangankonzentrationen im Futter die Resorptionsrate von Cadmium beeinflussen.

In allen Versuchen wurde Cadmium dem Futter in niedrigen Dosierungen zugesetzt, die in ähnlichen Größenordnungen liegen, wie die chronische Belastung von Mensch und Tier über die Nahrung.

Die Bestimmung der Cadmiumkonzentration in den Nieren erfolgte über flammenlose Atomabsorptionsspektrometrie. Als weitere Parameter zur Beurteilung der unterschiedlichen Einflüsse von Vitaminen und Metallionen auf die Cadmiumresorption wurden Gesundheitszustand, Mortalität, Gewichtszunahme, Futterverzehr und Futterverwertung bestimmt.

4 EIGENE UNTERSUCHUNGEN

4.1 Material und Methoden

In drei Fütterungsversuchen mit insgesamt 274 männlichen Mastkühen wurde der Einfluß folgender Nahrungskomponenten auf die Cadmium-Rückstandsbildung in der Niere untersucht:

Kupfer (Versuch I - III), Selen (Versuch I), Zink (Versuch I, II), Vitamin E (Versuch I) und Vitamin B₆ (Versuch II). Zum Teil wurde die Konzentration dieser Nahrungsfaktoren verändert und teilweise wurden sie untereinander kombiniert.

Als Basalration kam bei jedem Versuch eine Mais-Soja Futtermischung zum Einsatz.

Nach einer einwöchigen Cadmium freien Vorperiode wurden die entsprechenden Versuchsrationen gefüttert. Die Versuchsdauer betrug achtundzwanzig Tage.

Neben der Analyse der Cadmiumkonzentration (in Versuch I auch Zink- und Kupferkonzentration) in den Nieren wurden außerdem Gesundheitszustand, Mortalität, Gewichtszunahme, Futterverzehr und Futterverwertung der Tiere bestimmt.

4.1.1 Tiermaterial und Tierhaltung

In allen drei Fütterungsversuchen wurden Mastkühen (Lohmann B 975) eingesetzt, die besonders schnellwüchsig sind. Dadurch gewährleisteten sie eine hohe Futter- und damit Cadmiumaufnahme. Es wurden nur männliche Tiere verwendet, um eventuelle Einflüsse durch Geschlechtsunterschiede auszuschließen.

Als Eintagskühen wurden die Tiere in Drahtkäfigen aufgestellt,

in der einwöchigen Vorperiode zwanzig Küken pro Käfig, in der dreiwöchigen Versuchsperiode sechs (Versuch I, II) oder sieben (Versuch III) Küken pro Käfig. Die Käfige waren so angeordnet, daß je drei Einzelkäfige nebeneinander und je vier Käfige übereinander standen. Die zu einer Ration gehörenden Tiere wurden so auf die Käfige verteilt, daß eventuell unterschiedliche Licht- und Temperaturverhältnisse innerhalb einer Futterration weitgehend ausgeglichen wurden und damit die einzelnen Rationen untereinander vergleichbar waren.

Futter stand in einem Trog zur Verfügung, Wasser gab es ad libitum über Nippeltränken.

Der Stallraum wurde durch Leuchtstoffröhren vierundzwanzig Stunden pro Tag beleuchtet und über zwei thermostatgesteuerte Heizkörper konstant temperiert. In der ersten Lebenswoche wurde die Temperatur von 34 °C auf 30 °C gesenkt, danach um 2 °C in jeder weiteren Lebenswoche.

4.1.2 Versuchsdurchführung

Der eigentlichen Versuchsperiode ging bei jedem Versuch eine einwöchige Vorperiode mit Cadmium freiem Futter voraus. Am Abend nach der einwöchigen Vorperiode wurden die Tiere einzeln gewogen und durch Flügelmarken gekennzeichnet.

Küken, die extrem schwer oder leicht waren, wurden aussortiert und die verbleibenden Tiere in sechs (Versuch I, II) oder sieben (Versuch III) Gewichtsklassen eingeteilt. Jeder Käfig wurde mit einem Küken pro Gewichtsklasse besetzt, so daß ein möglichst einheitliches Durchschnittsgewicht der Küken pro Käfig erreicht wurde.

Je zwei Käfige pro Ration wurden mit je sechs (Versuch I, II)

bzw. sieben (Versuch III) Tieren besetzt. So kamen bei Versuch I und II je zwölf Tiere pro Ration und bei Versuch III vierzehn Tiere pro Ration zum Einsatz. Im ersten Versuch wurden neun Rationen mit insgesamt einhundertacht Tieren, im zweiten Versuch acht Rationen mit insgesamt sechsendneunzig Tieren und im dritten Versuch fünf Rationen mit insgesamt siebenzig Tieren eingesetzt.

Alle Versuche dauerten jeweils einundzwanzig Tage. Bei Versuchsende wurden die Tiere nochmals einzeln gewogen und sofort mit Genickschlag getötet. Unmittelbar danach wurden die Nieren und Lebern entnommen.

4.1.3 Fütterung

Für die Dauer der siebentägigen Vorperiode erhielten die Küken ein Cadmium freies Alleinfutter auf Mais-Soja-Basis (siehe Tab. 2), das Vitamine und Spurenelemente einer einheitlichen Vormischung enthielt. In der darauffolgenden einundzwanzigtägigen Versuchsperiode wurden die entsprechenden Versuchsrationen auf Mais-Soja-Basis gefüttert (siehe Tab. 3), denen Cadmium als CdCl_2 zugemischt wurde, so daß alle Rationen der drei Versuche eine einheitliche Cadmiumkonzentration von 3 mg/kg Futter enthielten.

Im ersten Versuch mit neun Rationen auf Mais-Soja-Basis wurde bei vier Rationen der Kupfer- und Zink-Gehalt variiert, während die übrigen fünf Rationen den Einfluß von Vitamin E und Selen in unterschiedlichen Kombinationen auf die Cadmiumretention zeigen sollten.

Im zweiten Versuch mit acht Rationen auf Mais-Soja-Basis wurde vier Rationen Kupfer und Zink in sich vom vorhergehenden Versuch unterscheidenden Kombinationen zugesetzt und von den wei-

teren vier Rationen wurde eine Vitamin B₆-arm gemischt. Den restlichen drei Rationen wurde Vitamin B₆ im Überschuß zugesetzt.

Beim dritten Versuch mit fünf Rationen auf Mais-Soja-Basis wurde einer Ration Kupfer im Überschuß zugesetzt, eine enthielt bedarfsgerechte Mengen an Kupfer und Mangan und von den übrigen drei Rationen wurde eine Mangan-arm gemischt und zwei Rationen wurde Mangan im Überschuß zugesetzt.

Zusätze zu den Versuchsrationen:

Cadmiumchlorid: als $\text{CdCl}_2 \times \text{H}_2\text{O}$ (reinst) der Firma Merck,
Art.-Nr. 2011

Kupferacetat : als $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Cu} \times \text{H}_2\text{O}$ (reinst) der Firma
Merck, Art.-Nr. 2710

Zinkacetat : als $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Zn} \times 2\text{H}_2\text{O}$ (reinst) der Firma
Merck, Art.-Nr. 8800

Manganacetat : als $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Mn} \times 4\text{H}_2\text{O}$ (reinst) der Firma
Merck, Art.-Nr. 5921¹

Natriumselenit: als $\text{Na}_2\text{SeO}_3 \times 5 \text{H}_2\text{O}$ der Firma Merck,
Art.-Nr. 6607

Vitamin E : als Vitamin E Trockenpulver (50 % D- α -Tocopherolacetat) der Firma Merck,
Art.-Nr. 500859

Pyridoxin : als $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_3$ (Pyridoxol) der Firma
Merck, Art.-Nr. 501260

Tabelle 2: Cadmium freies Alleinfutter der Vorperiode

Futterkomponenten	% der Gesamtration
Sojaschrot, fein	47,80
Maisschrot, fein	44,53
DL - Methionin	0,40
Sojafleinmehl	0,30
Vitaminvormischung	0,30 *
Spurenelementvormischung	0,10 *
Sojaöl	3,00
NaCl	0,91
CaCO ₃	1,26
CaHPO ₄ x 2H ₂ O	1,40
	100,00

* Zusammensetzung siehe Tabelle 4

Tabelle 3: Zusammensetzung der Mais-Soja-Basalration

Futterkomponenten	% der Gesamtration
Sojaschrot, fein	47,80
Maisschrot, fein	43,43
DL - Methionin	0,40
Vitaminvormischung	0,30 *
Spurenelementvormischung	1,50 **
Sojaöl	3,00
NaCl	0,91
CaCO ₃	1,26
CaHPO ₄ x 2H ₂ O	1,40
	100,00

* Zusammensetzung siehe Tabelle 4

** Zusammensetzung siehe Tabelle 4,6

Tabelle 4:

Zusammensetzung der Vitaminvormischung

(auf Sojafeinmehlbasis)

(Angaben in mg, bezogen auf 3 g pro kg der Gesamtration)

Retinol	4,50
Cholecalciferol (1320 I.E. vit. D ₃)	0,03
Menadion	1,20
Thiamin	5,40
Riboflavin	7,20
Pyridoxin	3,00
Cobolamin	0,03
Biotin ^w	0,09
Folsäure	0,18
Ca-Pantothenat	18,00
α -DL-Tocopherolacetat	36,00
Nicotinsäure	54,00
Ascorbinsäure	90,00
Cholin	450,00

Zusammensetzung der Spurenelementvormischung

(auf Maisstärkebasis)

(Angaben in mg, bezogen auf 1 g pro kg der Gesamtration)

Fe (aus Eisenfumarat)	100,00
Zn (aus Zinkacetat x 2H ₂ O)	80,00
Mn (aus Manganacetat x 4H ₂ O)	80,00
Mg (aus Magnesiumoxid)	70,00
Cu (aus Kupferacetat x H ₂ O)	12,00
F (aus Natriumfluorid)	5,00
J (aus Kaliumjodid)	2,50
Co (aus Cobaltsulfat x 7H ₂ O)	1,00
Se (aus Natriumselenit x 5H ₂ O)	0,50

Tabelle 5: Zusätze zu den Basalrationen

Cadmiumzusatz: alle Rationen (Versuch I,II,III)
3,0 mg/kg Futter

analysierter Cadmiumgehalt (%)
in $\text{CdCl}_2 \times \text{H}_2\text{O}$ 49,50

zugesezte Cadmiummenge (mg/kg)
als $\text{CdCl}_2 \times \text{H}_2\text{O}$ 6,06

<u>Vitamin E-Zusatz:</u>		Versuch I		
Ration		(4)/(5)	(6)/(7)	(8)/(9)
erwarteter Vitamin E- Gehalt des Futters (mg/kg)		36	--	180
analysierter Vitamin E- Gehalt im Vitamin E Trockenpulver (%)		50	50	50
zugeseztes Vitamin E Trockenpulver (mg/kg)		72	--	360

Tabelle 5 Fortsetzung:

<u>Vitamin B₆ (Pyridoxin)-Zusatz:</u>		Versuch II		
Ration		(6)	(7)	(8)
erwarteter Pyridoxin-				
gehalt des Futters (mg/kg)	--	33	66	
analysierter Pyridoxin-				
gehalt d. Zusatzes (%)	100	100	100	
zugesetztes Pyridoxin				
zum Futter (mg/kg)	--	33	66	
"				
"				
<u>Manganzusatz :</u>		Versuch III		
Ration		(3)	(4)	(5)
erwarteter Mangan-				
gehalt des Futters (mg/kg)	--	240,0	400,0	
errechneter Mangangehalt				
im Mangansulfat (mg/kg)	54,9	54,9	54,9	
zugesetztes Mangansulfat				
zum Futter (mg/kg)	--	738,8	1231,3	

Tabelle 6: Zusätze zur Spurenelementvormischung

<u>Selenzusatz :</u>		Versuch I	
Ration		(4)/(6)/(8)	(5)/(7)/(9)
erwarteter Selen- gehalt des Futters (mg/kg)		0,50	5,00
analysierter Selengehalt im Natriumselenit (%)		30,00	30,00
zugesezte Natriumselenit- menge (mg/kg)		--	14,90

<u>Kupferzusatz :</u>		Versuch I	
Ration		(1)/(2)	(3)/(4)
erwarteter Kupfer- gehalt des Futters (mg/kg)		60,00	12,00
analysierter Kupfer- gehalt im Kupferacetat (%)		31,82	31,82
zugesezte Kupferacetat- menge (mg/kg)		150,85	--

Tabelle 6 Fortsetzung:

<u>Kupferzusatz:</u>		Versuch II	
Ration		(1)/(2)/(3)	(4)
erwarteter Kupfer-			
gehalt des Futters (mg/kg)		60,00	240,00
analysierter Kupfer-			
gehalt im Kupferacetat (%)		31,82	31,82
zugesetzte Kupferacetat-			
menge (mg/kg)		150,85	716,53

Versuch III

Ration (1)

siehe Ration (4) von Versuch II

Tabelle 6 Fortsetzung:

<u>Zinkzusatz</u> :		Versuch I		
Ration		(1)	(2)/(3)	(4)
erwarteter Zinkgehalt des Futters (mg/kg)		80,00	160,00	80,00
analysierter Zink- gehalt im Zinkacetat (%)		29,79	29,79	29,79
zugesetzte Zinkacetat- menge (mg/kg)		--	268,55	--

4.1.4 Untersuchungsparameter und Analysemethoden

Folgende Untersuchungsparameter wurden bestimmt:

Gesundheitszustand, Mortalität, Futterverzehr, Futterverwertung und Gewichtszunahme.

Zweimal täglich wurden bei der Stallkontrolle Gesundheitszustand der Kühen und eventuelle Todesfälle registriert.

Bei der Umstallung zu Beginn der Versuchsperiode und am Versuchsende, wurden die Kühen jeweils einzeln gewogen und über die Differenz die Gewichtszunahme berechnet.

Das Futter wurde täglich für jeden Käfig gesondert gewogen und von Hand in die Futtertröge eingefüllt. Bei Versuchsende wurde das Restfutter in den Trögen zurückgewogen und durch die Kühen verstreutes Futter beim Errechnen des Futterverzehrs und der Futterverwertung berücksichtigt.

Die Analysen wurden mit Atomabsorptionsspektrometrie oder mit dem Flammenphotometer durchgeführt.

Die Cadmiumbestimmung im Futter erfolgte aufgrund regelmäßig gesammelter Futterproben (bei jeder Fütterung wurde eine Stichprobe des Futters gezogen).

Ungefähr fünf Gramm dieser Sammelprobe wurden in einem Becherglas mit 25 ml konzentrierter Salpetersäure (HNO_3 min. 65 % ig, Suprapur[®] der Firma Merck, Art.-Nr. 441) versetzt und mindestens vierundzwanzig Stunden stehengelassen. Nach zwei bis vier Tagen war das Futter durch die konzentrierte Salpetersäure weitgehend zersetzt.

Dann führte man es in einen 100 ml Meßkolben über und füllte es mit Aqua destillata auf 100 ml auf. 5 ml dieser Suspension

wurden nach kräftigem Schütteln in ein Zentrifugenröhrchen umgefüllt und 5 Minuten bei 4000 Umdrehungen zentrifugiert.

Von der klaren Mittelschicht wurden 0,5 ml Flüssigkeit in ein Quarzröhrchen pipettiert. Diese Probe wurde analog der Nierenproben mit Druckaufschluß und Herstellen der zur Analyse geeigneten Endverdünnung weiterbearbeitet.

Die Cadmium- und Kupferbestimmung in Niere und Leber erfolgte mit Hilfe der flammenlosen Atomabsorptionsspektroskopie. Sofort nach dem Töten der Tiere wurde die Leibeshöhle eröffnet und die Leber und der mediale und caudale Teil der rechten Niere entnommen. Die Lebern einer Ration kamen nach Entfernen der Gallenblase als Sammelprobe in einen mit der Rationsnummer gekennzeichneten Lebensmittelgefrierbeutel und die Nierenproben wurden einzeln in mit der Flügel- und Rationsnummer bezeichnete Polyäthylentütchen gefüllt. Die Aufbewahrung erfolgte bis zur Analyse bei -20°C .

Die gesamten Nierenlappchen wurden noch in gefrorenem Zustand von der bindegewebigen Nierenkapsel, eventuell vorhandenen Fettablagerungen, Blutgefäßen, Nervenresten und Blutkoagula befreit. Danach wurden die inzwischen aufgetauten Proben mittels eines Potter-Elvehjem-Homogenisators mit Teflon-Pistill homogenisiert und in ein Eppendorf-Plastik-Cup übergeführt. Die Cups wurden in mit der Flügel- und Rationsnummer beschrifteten Polyäthylentütchen eingeschweißt und bis zur Analyse bei -20°C aufbewahrt.

Von der weiteren Bearbeitung der Leberproben wurde abgesehen, weil BUNDSCHERER (1984) und BRUCKNER (1988) bei den Analysen der Lebern regelmäßig einen um den Faktor 1/2 kleineren Cadmiumwert als bei den Nieren erhielten.

Die weitere Aufbereitung des Homogenisats erfolgte durch nasse

Veraschung. Dazu wurden die Nierenproben aufgetaut, mit einem Plastikspatel zum einmaligen Gebrauch gut umgerührt und 70 - 125 mg pro Probe in ein Quarzröhrchen genau eingewogen. Auf diese Probenmenge wurden 0,5 ml konzentrierte Salpetersäure (HNO_3 min. 65 %ig, Suprapur[®] der Firma Merck, Art.-Nr. 441) pipettiert. In einem Druckaufschlußgerät wurden fünf solcher Proben zusammen mit einem Säureblindwert mindestens fünf Stunden bei 150°C im Trockenschrank naß verascht.

In das Druckaufschlußgerät (Firma Wälischmiller, Markdorf) gehören sechs zylinderförmige Teflonhülsen, in die die Quarzröhrchen genau hineinpassen. Über eine Spannhelvorrichtung werden die Hülsen fest verschlossen.

Bevor die Quarzgläschen in einem Aluminiumblock mindestens 15 Minuten auf 100°C erhitzt wurden, damit die Stickoxide abdampften, mußten sie eine Stunde lang auskühlen. Dann wurden ca. 4,5 ml einer 0,01 n Salzsäure (hergestellt aus HCl min. 30 % der Firma Merck, Art.-Nr. 318) in die Quarzfläschen pipettiert, die Lösung 5 Minuten bei 4000 Umdrehungen zentrifugiert und tropfenweise mit 0,01 n Salzsäure auf genau 5 ml aufgefüllt.

Aus dieser Grundverdünnung wurden zwei verschieden verdünnte Meßlösungen hergestellt (1:50/1:100, je nach Cadmiumgehalt der Niere), die mit Hilfe der Standardadditionsmethode analysiert wurden. D.h., daß Lösungen mit 1 ng Cadmium/ml, 2 ng Cadmium/ml und 3 ng Cadmium/ml jeweils einer Verdünnung zugeetzt wurden, bevor die Probe selbst gemessen wurde. So wurde das Gerät bei jeder Messung neu geeicht und jeder Organmeßwert entsprach dem Mittelwert aus acht Einzelmessungen.

Der automatische Probennehmer des Analysengerätes (Perkin-Elmer Atom Absorptions Spektrometer 2380 mit automatischem Probenwechsler AS 40) pipettiert pro Messung jeweils 20 µl der

Probelösung in die Graphitküvette. Dort wird 30 Sekunden lang bei 130°C das Lösungsmittel der Probe verdampft, 30 Sekunden lang bei 300°C die Matrix der Begleitsubstanzen zerstört und 5 Sekunden lang erfolgt bei 2000°C die Atomisierung. Die durch die Atomisierung entstandene Atomwolke wird von Licht mit der für Cadmium typischen Wellenlänge durchstrahlt (228,8 nm). Als Lichtquelle dient eine Cadmium-Hohlkathodenlampe. Die Atome sind nun in der Lage, Licht zu absorbieren. Je mehr Atome in der Wolke die Strahlung absorbieren können, desto weniger Licht gelangt zum Detektor des Gerätes. Jedesmal nach Beendigung eines solchen Durchgangs wird die Graphitküvette 3 Sekunden auf 2600°C aufgeheizt, um noch eventuell vorhandene Probenreste zu entfernen. Die Nachweisgrenze dieses Gerätes liegt bei ca. 10 ng/ml Cadmium.

Abb. 4: Aufbau eines Atomabsorptionsspektrometers
(nach SCHMITT, 1988)

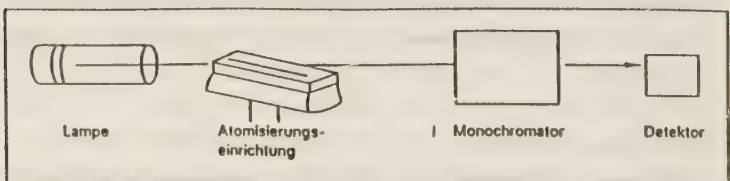


Abb. 4: Aufbau eines Atomabsorptionsspektrometers

Der Cadmiumgehalt der gemessenen Probe ergibt sich über die für die Probe erstellte Eichgerade unter Berücksichtigung der bekannten Probeneinwaage und der eingesetzten Verdünnung (unter Abzug des Säureblindwertes).

In jeder zweiten Charge wurde eine standardisierte Substanz mitgemessen, die laut Zertifikat 440 ± 60 ng/g Cadmium enthielt. Als Standard diente: Standard Reference Material 1577a,

Bovine Liver, National Bureau of Standards Washington (NBS-Standard).

Tab. 7 zeigt, wie die Meßergebnisse des AAS 2380 bei zehnmali-
ger Analyse eines NBS-Standards ausfallen.

Die Kupferanalysen erfolgten ebenfalls mit Hilfe des AAS 2380, und zwar aus denselben Verdünnungen, die für die Cadmiumanalysen hergestellt wurden. Die Unterschiede zur Cadmiumanalyse sind: die Wellenlänge, die für Kupfermessungen 324,7 nm beträgt, die Matrixzerstörung erfolgt 30 Sekunden lang bei 900°C und die Atomisierung 5 Sekunden bei 2600°C.

Der Zinkgehalt der Proben wurde über ein Flammen-Atomabsorptionsspektrometer (Modell Perkin-Elmer AAS 400) bei einer Wellenlänge von 213,9 nm durchgeführt. Der Unterschied zum flammenlosen AAS besteht darin, daß die Probe nicht durch die Erhitzung in einer Graphitküvette, sondern durch eine oxidierende Azetylenflamme atomisiert wird. Das Gerät arbeitet zwar viel schneller als der AAS 400, dafür liegt aber die Nachweisgrenze des Gerätes schon bei 1 µg/ml.

4.1.5 Statistik

Eine Versuchsgruppe bestand aus jeweils 10 - 14 Einzelwerten. Für jede Versuchsgruppe wurde aus diesen Einzelwerten der arithmetische Mittelwert ($\bar{x}$) errechnet. In den Tabellen wurde der Variationskoeffizient als Standardfehler mit $\pm s_x$ angegeben. In den Abb. 5 und 6 wurde die Streuung der Nieren-Cadmium-Werte als Standardabweichung dargestellt.

Zur statistischen Auswertung der Nieren-Cadmium-Analysen diente der U-Test von MANN und WHITNEY (ZÖFEL, 1984). Die Ergebnisse sind aus der Tabelle 18 im Anhang ersichtlich.

Tabelle 7:

Streuung der Cadmiumwerte einer NBS-Standard-Probe

Probe	ng/g Cadmium
1	461,0
2	413,0
3	482,0
4	445,0
5	433,0
6	479,0
7	463,0
8	440,0
9	441,0
$\bar{x} = 450,8$	
$s_x = 7,47$	

4.2 Versuch I

In diesem Versuch sollte zum einen der Einfluß verschieden hoher Kupfer- und Zink-Zulagen im Futter auf die Mastleistung der Tiere und die Cadmiumretention in der Niere untersucht werden, zum anderen, wie sich unterschiedliche Gehalte an Selen und Vitamin E im Futter auf die Cadmiumretention in der Niere auswirken.

Es wurde bei den entsprechenden Rationen stichprobenartig geprüft, ob die Erhöhung von Zink oder Kupfer in der Diät auch den Zink- oder Kupfer-Gehalt in der Niere erhöht.

4.2.1 Rationszusammensetzung

In insgesamt neun Rationen auf Mais-Soja-Basis wurde in drei Rationen der Kupfer- (12/60 mg/kg) und der Zink-Gehalt (80/160 mg/kg) variiert. Die übrigen sechs Rationen, die Selen entweder unverändert (0,5 mg/kg) oder im Überschuß (5 mg/kg) enthielten, wurden mit unterschiedlich hohen Vitamin E-Zusätzen (0/36/180 mg/kg) versehen. Eine Übersicht zeigt Tab. 8.

Alle neun Rationen enthielten 3 mg/kg Cadmium (als CdCl_2 zugesetzt).

4.2.2 Ergebnisse

Bei 19 Todesfällen während der 21-tägigen Versuchsperiode betrug die Mortalitätsrate 17,6 %, auf alle Rationen gleichmäßig verteilt. Schwerwiegende Gesundheitsstörungen traten nicht auf.

Die durchschnittlichen Gewichtszunahmen, Futterverbrauch und

Futtermittelverwertung sind mit den zugehörigen Variationskoeffizienten aus Tab. 9 zu entnehmen. In bezug auf Zunahme, Futtermittelverbrauch und Futtermittelverwertung sind nur geringe Unterschiede erkennbar.

So zeigt Ration (1), bei der der Kupfer-Zusatz erhöht war (Zink-Gehalt unverändert), eine etwas geringere Zunahme und schlechtere Futtermittelverwertung als die beiden zu vergleichenden Rationen (2),(3) und die Kontrollgruppe (4).

Die Selen- und Vitamin E-Diäten zeigen vornehmlich eine schlechtere Futtermittelverwertung als die Kontrollgruppe. Die Zunahmen sind bei Ration (5), (7) und (9) reduziert, bei denen der Selen-Gehalt erhöht war.

Bei der Kontrollgruppe (Ration (4)) beträgt die mittlere Cadmiumkonzentration in der Niere 916,9 ng/g. Aus Tab. 10 wird ersichtlich, daß die fünffache Kupfer-Zulage in Ration (1) eine signifikante Erhöhung der Cadmiumretention in der Niere auf 1616,6 ng/g bewirkt. Dieser Effekt wird durch die doppelte Zink-Zulage auf 1088,6 ng/g reduziert (Ration (2)).

Wird allein die Zink-Zulage erhöht, sinkt die Cadmiumretention geringfügig gegenüber der Kontrollgruppe.

Vitamin E hat keinen sichtbaren Einfluß auf die Speicherung von Cadmium in den Nieren.

Der Zink-Gehalt der Niere entspricht bei Ration (2) und (3) dem der Kontrollgruppe (4). Ebenso verhält es sich beim Kupfer-Gehalt der Niere von Ration (1) und (2). Eine Übersicht zeigt Tab. 11.

Tabelle 8: Versuch I

Rationszusammensetzung

Futtertyp: Mais-Soja

3 mg Cadmium/kg Futter, zugesetzt als CdCl_2

Einteilung der Versuchsrationen

Ration	Futterzusätze (mg/kg)			
	Cu	Zn	Se	Vit E
(1)	60	80	0,5	36
(2)	60	160	0,5	36
(3)	12	160	0,5	36
(4)	12	80	0,5	36
(5)	12	80	5,0	36
(6)	12	80	0,5	--
(7)	12	80	5,0	--
(8)	12	80	0,5	180
(9)	12	80	5,0	180

Tabelle 9:

Versuch I

Mittlere Gewichtsentwicklung und Verzehrtrate

n = 10-11 Tiere pro Ration (ausgen.(9): 8)

Basalration: Mais-Soja, 3 mg Cadmium/kg Futter

Ration	Zunahme (g)			Futter - verbrauch (g)			Futtermittler - wertung (g/g)	
	x ₁	±	s _x	x ₂	±	s _x	x	(x ₁ /x ₂)
(1)	483		27,3	1109		0,6		0,44
(2)	573		15,0	1134		8,0		0,50
(3)	562		18,3	1133		14,5		0,50
(4)	551		26,9	1077		53,4		0,51
(5)	481		21,6	1099		6,0		0,44
(6)	535		26,6	1171		2,8		0,46
(7)	473		26,0	1060		0,1		0,45
(8)	567		13,3	1168		27,1		0,49
(9)	468		17,4	1020		24,3		0,46

Tabelle 10:

Versuch I

Mittlere Cadmiumkonzentration der Nieren

n = 10-11 Tiere pro Ration (ausgen.(9): 8)

Basalration: Mais-Soja, 3 mg Cadmium/kg Futter

Ration	Cadmium-Gehalt / Niere	
	x (ng/g)	± s _x

(1)	1616,6	183,8
(2)	1088,6	68,9
(3)	737,1	41,9
(4)	916,9	91,5
(5)	777,5	54,1
(6)	867,2	68,7
(7)	639,2	37,8
(8)	792,5	59,6
(9)	648,0	48,9

Tabelle 11:

Versuch I

Mittlere Zinkkonzentration der Nieren

n = 8 Tiere pro Ration

Ration	Zink-Gehalt / Niere	
	x (ng/g)	$\pm s_x$
(2)	17833,3	1022,9
(3)	17466,0	997,7
(4)	17392,0	2291,2

Mittlere Kupferkonzentration der Nieren

n = 8 Tiere pro Ration

Ration	Kupfer-Gehalt / Niere	
	x (ng/g)	$\pm s_x$
(1)	2469,7	67,4
(2)	2376,9	77,8
(4)	2429,5	56,6

4.3 Versuch II

Im ersten Teil dieses Versuchs sollte die bei der Zinkerrhöhung in Versuch I beobachtete Depression der erhöhten Cadmiumretention genauer untersucht werden.

Im zweiten Teil dieses Versuchs sollte die Auswirkung von Vitamin B₆ (Pyridoxin) auf die Cadmiumretention festgestellt werden.

4.3.1 Rationszusammensetzung

Bei drei von vier Rationen wurde der Kupfer-Zusatz konstant gehalten (60 mg/kg) und der Zink-Gehalt verändert (160/240/320 mg/kg). Ration (1) entsprach der 2. Ration von Versuch I. In der vierten Ration war als Vergleich zu der Ration mit der höchsten Zinkkonzentration (320 mg/kg) der Kupfer-Gehalt nochmals erhöht (240 mg/kg). Das Futter der Kontrollgruppe enthielt Kupfer (12 mg/kg), Zink (80 mg/kg) und Pyridoxin (3 mg/kg) in der von den Kühen benötigten Menge. In drei weiteren Rationen wurde die zugemischte Pyridoxinmenge variiert (0/33/66 mg/kg). Eine Übersicht zeigt Tab. 12.

Alle acht Rationen enthielten 3 mg/kg Cadmium (zugeetzt als CdCl₂).

4.3.2 Ergebnisse

Bei 3 Todesfällen während der 21-tägigen Versuchsperiode betrug die Mortalitätsrate 3,1 %. Schwerwiegende Gesundheitsstörungen traten nicht auf.

Die durchschnittlichen Gewichtszunahmen, Futterverbrauch und

Futtermittelverwertung sind mit den zugehörigen Variationskoeffizienten aus Tab. 13 zu entnehmen. In bezug auf Zunahme, Futtermittelverbrauch und Futtermittelverwertung liegt nur die Ration (6) (Vitamin B₆-arm) gegenüber allen anderen Rationen deutlich niedriger.

Die Cadmiumretention in der Niere ist bei Ration (4) (zwanzigfache Zulage), im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 693,1 ng/g, signifikant erhöht auf 2718,0 ng/g.

Wie aus Tab. 14 ersichtlich ist, zeigt sich bei Ration (1) bis (3) durch die auf den fünffachen Bedarf erhöhte Kupfer-Zulage wieder eine gegenüber der Kontrollgruppe erhöhte Cadmiumretention (871,2 - 951,6 ng/g).

Die unterschiedlich hohen Zink-Zulagen zeigen keine moderierende Wirkung auf die erhöhte Cadmiumretention.

Vitamin B₆ hat keinen sichtbaren Einfluß auf die Speicherung von Cadmium in der Niere.

Tabelle 12:

Versuch II

Rationszusammensetzung

Futtertyp: Mais-Soja

3 mg Cadmium/kg Futter , zugesetzt als CdCl_2

Einteilung der Versuchsrationen

Futterzusätze (mg/kg)

Ration	Cu	Zn	Vit B ₆
(1)	60	160	3
(2)	60	240	3
(3)	60	320	3
(4)	240	320	3
(5)	12	80	3
(6)	12	80	--
(7)	12	80	33
(8)	12	80	66

Tabelle 13:

Versuch II

Mittlere Gewichtsentwicklung und Verzehrtrate

n = 12 Tiere pro Ration

(ausgen.(6): 9)

Basalration Mais-Soja, 3 mg Cadmium/kg Futter

	Zunahme (g)			Futter - verbrauch (g)			Futterver - wertung (g/g)
Ration	$\bar{x}_1$	$\pm$	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}_2$	$\pm$	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$ ($\bar{x}_1/\bar{x}_2$)
(1)	854		14,3	1513		20,1	0,56
(2)	843		31,0	1523		30,0	0,55
(3)	854		22,0	1509		13,9	0,57
(4)	832		18,3	1484		24,4	0,56
(5)	827		26,4	1537		9,4	0,54
(6)	577		23,7	1209		30,2	0,48
(7)	808		25,1	1514		4,2	0,53
(8)	810		22,8	1514		4,3	0,54

Tabelle 14:

Versuch II

Mittlere Cadmiumkonzentration der Nieren

n = 12 Tiere pro Ration (ausgen.(6): 9)

Basalration: Mais-Soja, 3 mg Cadmium/kg Futter

Ration	Cadmiumgehalt / Niere	
	x (ng/g)	$\pm s_x$
(1)	907,1	42,7
(2)	951,6	55,1
(3)	871,2	45,3
(4)	2718,0	158,2
(5)	693,1	41,7
(6)	616,7	50,8
(7)	664,1	25,1
(8)	684,2	32,5

4.4 Versuch III

Als Ergänzung zu Versuch I und II, in denen deutlich wurde, daß Kupfer einen positiven Einfluß auf die Cadmiumretention hat, sollte dieser Versuch zeigen, ob eine stark erhöhte Kupfer-Zulage ohne Änderung der Zinkdosierung eine weitere Steigung der Nieren-Cadmium-Werte bewirkt. Weiterhin wurde in diesem Versuch die Auswirkung unterschiedlicher Mangan-Zulagen zum Futter untersucht.

4.4.1 Rationszusammensetzung

In insgesamt fünf Rationen auf Mais-Soja-Basis wurde in einer Ration der Kupfer-Gehalt auf den zwanzigfachen Bedarf erhöht (240 mg/kg) und in den restlichen vier Rationen kamen unterschiedliche Mangan-Zulagen (0/240/400 mg/kg) zum Einsatz. Eine Übersicht zeigt Tab. 15.

Alle fünf Rationen enthielten 3 mg/kg Cadmium (als CdCl_2 zugesetzt).

4.4.2 Ergebnisse

Bei drei Todesfällen in der 21-tägigen Versuchsperiode betrug die Mortalitätsrate 4,3 %. Schwerwiegende Gesundheitsstörungen traten nicht auf.

Die durchschnittlichen Gewichtszunahmen, Futterverbrauch und Futterverwertung sind mit den zugehörigen Variationskoeffizienten aus Tab. 16 ersichtlich. Nur Ration (5) mit der höchsten Mangankonzentration im Futter (400 mg/kg) zeigte eine geringfügig schlechtere Futterverwertung aus alle anderen Rationen.

Tab. 17 führt die durchschnittlichen Nieren-Cadmium-Gehalte jeder Ration mit den zugehörigen Variationskoeffizienten auf. Die Ergebnisse aus Versuch I und II in bezug auf die stärkere Cadmiumretention durch Kupfer-Zulagen werden bestätigt. In diesem Versuch finden sich in Ration (1), im Vergleich zur Kontrollgruppe (665,9 ng/g), signifikant höhere Cadmiumkonzentrationen von 2270,9 ng/g Niere.

Mangan-Zusätze zum Futter haben keinen sichtbaren Effekt auf die Cadmiumrückstandsbildung in den Nieren.

Tabelle 15:

Versuch III

Rationszusammensetzung

Futtertyp: Mais-Soja

3 mg Cadmium/kg Futter, zugesetzt als CdCl_2

Einteilung der Versuchsrationen

Ration	Futterzusätze (mg/kg)	
	Cu	Mn
(1)	240	80
(2)	12	80
(3)	12	--
(4)	12	240
(5)	12	400

Tabelle 16:

Versuch III

Mittlere Gewichtsentwicklung und Verzehrtrate

n = 13 - 14 Tiere pro Ration

Basalration: Mais-Soja, 3 mg Cadmium/kg Futter

Ration	Zunahme (g)			Futter - verbrauch (g)			Futtermittelverwertung (g/g)		
	x ₁	±	s _x	x ₂	±	s _x	x (x ₁ /x ₂)		
(1)	867		20,7	1534		20,9	0,57		
(2)	877		20,5	1536		14,8	0,57		
(3)	854		27,7	1535		2,3	0,56		
(4)	865		17,9	1507		7,2	0,57		
(5)	843		17,7	1584		24,9	0,53		

Tabelle 17:

Versuch III

Mittlere Cadmiumkonzentration der Nieren

n = 13 - 14 Tiere pro Ration

Basalration: Mais-Soja, 3 mg Cadmium/kg Futter

Ration	Cadmiumgehalt / Niere	
	x (ng/g)	± s _x
(1)	2270,9	166,5
(2)	665,9	55,3
(3)	696,6	72,6
(4)	798,6	99,6
(5)	902,3	137,9

5 DISKUSSION

Durch die Cadmium-Zulage von 3 mg/kg Futter wurde in keinem der drei Versuche die Gesundheit der Küken negativ beeinflusst. D.h., daß diese Cadmiummenge sicher nicht im toxischen Bereich liegt. Damit unterscheiden sich unsere Untersuchungen von den meisten Arbeiten mit ähnlicher Fragestellung. In den Arbeiten mit höheren Cadmiumkonzentrationen im Futter wurden Vitamine und Spurenelemente vor allem daraufhin untersucht, ob es möglich ist, mit ihnen toxische Auswirkungen des Cadmiums zu reduzieren. Unsere Untersuchungen betrachten dagegen den praxisrelevanten Bereich der Cadmiumkonzentrationen - unterhalb der toxischen Grenze. Das ist in diesen Versuchen an physiologischen Gewichtszunahmen, durchschnittlicher Futterverwertung und geringer Mortalität der Küken erkennbar.

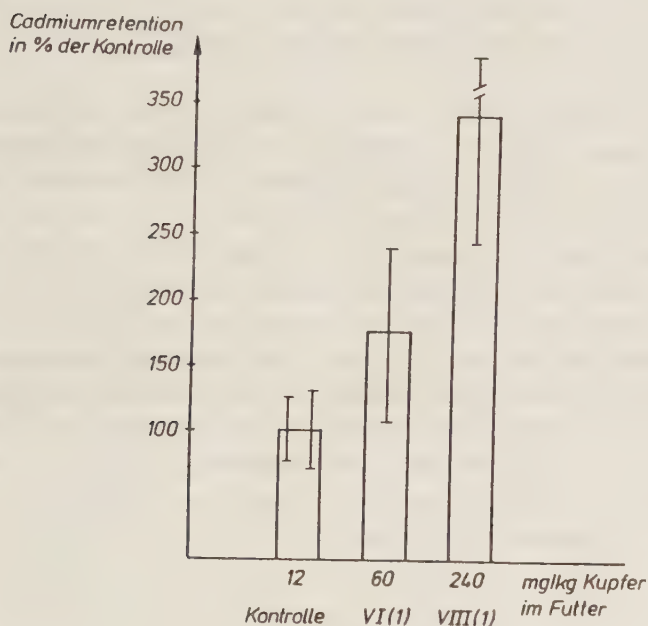
Weder eine Vitamin E-arme Diät, noch die fünffache Vitamin E-Zulage (bei variierenden Selenkonzentrationen von 0,5 mg/kg oder 5,0 mg/kg Futter) haben einen sichtbaren Einfluß auf die Cadmiumretention in der Niere. Selen ist ein fester Bestandteil der Gluthationperoxidase. Dieses Enzym schützt vor peroxidativer Zellschädigung und ergänzt damit die antioxidative Wirkung des Vitamin E (OH et al., 1974). Wie RAMBECK et al. (1988) schon feststellten, haben hohe Selen-Zulagen negative Auswirkungen auf Zunahme und Futterverwertung der Küken. Darauf sind wohl auch die um bis zu 30 % verringerten Cadmiumwerte bei einer um den Faktor 10 erhöhten Selen-Zulage in der Vitamin E-armen Diät zurückzuführen. Selbst wenn höhere Selen-Zulagen die Cadmiumretention noch stärker verringern würden, wäre ihr Einsatz in der Tierfütterung unpraktikabel, da sie selbst ab einer bestimmten Konzentration toxisch wirken.

STOWE et al. (1974) fanden bei Ratten eine deutliche Korrelation des Anstiegs der Cadmiumwerte in Niere und Leber mit

steigendem Vitamin B₆-Gehalt des Futters. Bei Vitamin B₆-Mangel stellte sich eine höhere Absorption von Eisen ein als der Körper benötigt. Der Eisenüberschuß hat nach ihrer Meinung einen dämpfenden Effekt auf die Cadmiumresorption. Bei Vitamin B₆-Zulagen zum Futter vermuteten sie einen direkten Einfluß von Pyridoxin auf Cadmium transportierende Mechanismen in Plasma, Erythrozyten und Hämoglobin. Unsere Untersuchungen sollten zeigen, ob durch Vitamin B₆ ähnliche Ergebnisse bei Hühnern zu erzielen sind. Es wirkte sich weder eine Vitamin B₆-arme Diät, noch eine um den Faktor 10 oder um den Faktor 20 erhöhte Vitamin B₆-Zufuhr auf die Cadmiumretention in der Niere aus. Trotz grundsätzlich gleicher Versuchsanlage variieren die Ergebnisse von STOWE et al. (1974) und unsere Ergebnisse in einer Größenordnung, daß zur Erklärung der Versuchsergebnisse die Speziesunterschiede herangezogen werden müssen. Bei der Vitamin B₆-Mangel Gruppe starben drei Küken von zwölf Küken, und Zuwachs, Futterverbrauch und Futterverwertung lagen um bis zu 30 % unter denen der Kontrollgruppe. Das zeigt unter anderem, wie wichtig eine adäquate Vitamin B₆-Versorgung für Geflügel ist.

Besonders interessant waren die Untersuchungen mit Kupfer-Zulagen, da Kupfer in der Schweinemast als wachstumsförderndes Mittel eingesetzt wird. Durch Kupfer-Zulagen zum Futter wird die Rückstandsbildung von Cadmium in der Niere stark positiv beeinflusst. Ausgehend von einer Mais-Soja-Basalration, die 12 mg/kg Kupfer enthält, bewirkt die fünffache Kupferdosierung (60 mg/kg) eine Steigerung der Cadmiumretention um 75 %. Durch die zwanzigfache Kupfer-Zulage (240 mg/kg) ist eine Erhöhung um 240 % möglich. Dies stimmt mit den Ergebnissen von BRUCKNER (1988) und JACOBS et al. (1977 und 1983) überein, die ebenfalls bei Kupfer-Zulage zum Futter erhöhte Cadmiumwerte in der Niere fanden.

Abb. 5: Cadmiumretention in der Niere in Abhängigkeit vom Kupfer-Gehalt des Futters

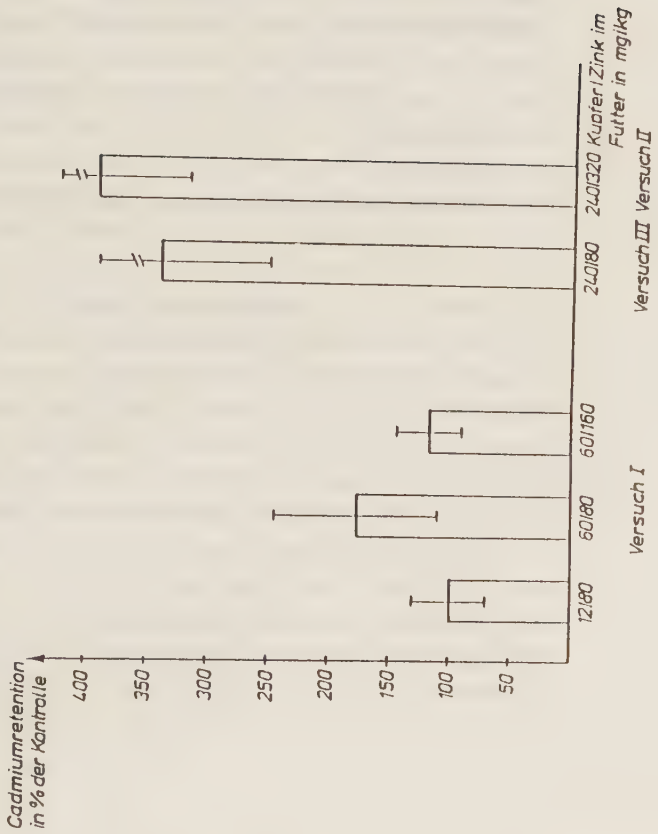


Diese hochsignifikante Erhöhung der Cadmiumwerte in der Niere aufgrund der Kupfer-Zulagen zum Futter sind durch Zink-Zulagen zum Futter rückgängig zu machen. Die um 75 % erhöhte Cadmiumretention (60 mg Kupfer/kg Futter, 80 mg Zink/kg Futter) wird durch die doppelte Zinkkonzentration (60 mg Kupfer/kg Futter, 160 mg Zink/kg Futter) auf eine Erhöhung um 18 % reduziert. Bei der zwanzigfachen Kupfer-Zulage (240 mg/kg Futter) ist die hochsignifikante Erhöhung der Cadmiumretention selbst durch die dreifache Zink-Zulage (320 mg/kg Futter) nicht zu vermindern.

Interessant wäre es zu testen, ob eine siebenfache Zink-Zulage zur Diät (640 mg/kg) die Erhöhung der Cadmiumwerte durch zwanzigfache Kupfer-Zulage (240 mg/kg) reduziert. Denn diese Zulagen entsprächen einem molaren Kupfer/Zink-Verhältnis von 1 : 2,7. Das gleiche Kupfer/Zink-Verhältnis findet sich in der Ration, in der der reduzierende Effekt von Zink-Zulagen deutlich wird (Kupfer 60 mg/kg, Zink 160 mg/kg).

Diese Ergebnisse sind vielleicht über die Wirkung des Metallothioneins bei der Cadmiumaufnahme im Intestinum zu erklären. Eine der Aufgaben des Metallothioneins ist die Entgiftung von Schwermetallen. Nach BREMNER (1987) nimmt die Stärke der Bindung in der Reihenfolge Kupfer > Cadmium > Zink ab. Nach dieser These ist es vorstellbar, daß durch erhöhte Kupferkonzentrationen Cadmium aus seiner Bindung am Metallothionein verdrängt wird und frei ist, um in den Organismus zu gelangen. Daß Zink-Zulagen diese Vorgänge stören, stimmt mit den Ergebnissen von MILLS (1974) überein, der herausfand, daß Zink die Retention von Kupfer und Cadmium reduziert. In dieser Arbeit stellte sich heraus, daß Zink die durch Kupfer erhöhte Aufnahme von Cadmium nur in bestimmten Grenzen reduziert.

Abb. 6: Einfluß von Zink-Zulagen auf die durch Kupfer-Zulagen erhöhte Cadmiumretention in der Niere



In Versuch III zeigten unterschiedliche Mangankonzentrationen im Futter keinen sichtbaren Einfluß auf die Cadmiumretention in der Niere. Zu den selben Ergebnissen in bezug auf die Niere kamen auch JACOBS et al. (1983) und THE TASK GROUP ON METAL INTERACTION (1978), wobei sie aber durch Mangan-Zulagen zum Futter eine Erhöhung der Cadmiumwerte im Intestinum messen konnten. Dies ist vielleicht über die Beobachtung zu erklären, die ELSENHANS et al. (1987) machten: Sie stellten fest, daß zwischen Cadmium und Mangan nur im Intestinum Interaktionen stattfinden, während z.B. zwischen Cadmium und Eisen in fast allen Geweben Wechselbeziehungen vorhanden sind.

Die Resultate dieser Untersuchungen machen deutlich, wie wichtig eine ausgewogene Nahrungszusammensetzung für die Bioverfügbarkeit von Cadmium ist. Besonderes Augenmerk ist auf das Spurenelement Kupfer zu richten, das in der Landwirtschaft als mastförderndes Mittel eingesetzt wird. Bei Kupfer-Zulagen steigt die Cadmiumretention beim Küken in so hohem Maße, daß, falls die gleichen Verhältnisse beim Schwein vorliegen würden, eine Überschreitung der Richtwerte für Schweinefleisch denkbar wäre. Dies würde eine unnötige Erhöhung der Cadmiumaufnahme des Menschen bedeuten. Entsprechende Untersuchungen an Mastschweinen liegen noch nicht vor.

6 ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde in drei Fütterungsversuchen mit Hühnerküken (Broiler, Lohmann B 975) der Einfluß von Vitamin E und Selen, Vitamin B₆, Kupfer, Zink und Mangan auf die Cadmiumrückstandsbildung in der Niere untersucht.

Die Cadmium-Zulagen von 3 mg/kg Futter waren in einer ähnlichen Größenordnung wie die chronische Belastung von Mensch und Tier über die Nahrung.

Unterschiedliche Vitamin E- oder Vitamin B₆-Konzentrationen im Futter blieben ohne Wirkung auf die Cadmiumretention in der Niere. Selen zeigte bei einer Dosierung von 5mg/kg einen reduzierenden Effekt.

Die Veränderung der Mangankonzentration im Futter blieb ohne sichtbaren Effekt auf den Cadmium-Gehalt der Niere.

Erhöhte Kupferkonzentrationen in der Diät (60 bzw. 240 mg/kg Futter) führten zu einer signifikanten Zunahme der Cadmiumakkumulation in der Niere um 75 % bzw. 240 %. Diese massive Erhöhung konnte durch Zink-Zulagen zur Diät in bestimmten Grenzen reduziert werden.

SUMMARY

Influence of Different Vitamins and Trace Elements on the Cadmium Retention in the Kidneys of Growing Chicken

In three experiments the influence of dietary vitamin E and selenium, vitamin B₆, copper, zinc and manganese on the kidney retention of cadmium was tested.

3 mg cadmium per kg diet is in a similar range as the chronic dietary burden of man and animals.

Different vitamin E or B₆ concentrations in the diet showed no effect on the cadmium content of the kidney. The addition of 5 mg selenium, however, reduced cadmium accumulation.

Changing dietary manganese supplements did not alter the cadmium values in the kidney.

The renal cadmium accumulation raised significantly by a factor of 4 when copper concentration in the diet was increased from 12 to 240 mg per kg. This dramatic raise was lowered to a certain amount by addition of zinc.

7 LITERATURVERZEICHNIS

- ANDERSEN, O. and L. SCHAFER, 1986
Effect of diet composition on intestinal cadmium absorption.
In: 5. Spurenelementsymposium (KMU Lpzg., FSU Jena)
New Trace Elements, pp. 947 - 954
- BERG, D. and W.E. KOLLMER, 1983
Absorption of cadmium from the intestine of the rat:
Frequency distribution after a dose labelled by
radioactivity during chronical infestation.
In: Heavy Metals in the Environment I, Internationale
Konferenz Heidelberg, pp. 553 - 556
- BERNARD A., A. OULED, C. VIAN, H. OLDIGES, and
R. LAUWERYS, 1985
Dose / effect relationships for the nephrotoxic action
of cadmium in rat.
In: Heavy Metals in the Environment II,
International Conference Athen, pp. 70 - 72
- BONNELL, J.A., 1955
Emphysema and proteinuria in men casting copper -
cadmium alloys.
Br. J. Ind. Med. 12, 181 - 197
- BREMNER, I. and B.W. YOUNG, 1976
Isolation of (copper, zinc) - thioneins from the livers
of copper-injected rats.
Biochem. J. 157, 517 - 520
- BREMNER, I. and J.N. CAMPBELL, 1980
The influence of dietary copper intake on the toxicity
of cadmium
Ann. N.Y. Acad. Sci. 355, 319 - 322
- BREMNER, I., R.B. WILLIAMS, and B.W. YOUNG, 1981
The effect of age, sex and zinc status on the accu-
mulation of (copper, zinc) metallothionein in rat
kidneys.
J. Inorg. Biochem. 14, 135 - 146
- BREMNER, I. and R.K. MEHRA, 1983
Metallothionein: Some aspects of its structure and
function with special regard to its involvement in
copper and zinc metabolism.
Chem. Scr. 21, 117 - 121

- BREMNER, I., R.K. MEHRA, J.N. MORRISON,
and A.M. WOOD, 1986
Effects of dietary copper supplementation of rats on
the occurrence of metallothionein-I in liver and its
secretion into blood, bile and urine.
Biochem. J. 235, 735 - 739
- BREMMNER, I., 1987
Interactions between metallothionein and trace
elements.
Prog. food Nutr. Sci. 11, 1 - 37
- BRUCKNER, C., 1988
Der Einfluß verschiedener Futterzusatzstoffe auf die
Cadmium-Retention in der Niere beim Hühnerküken.
vet.- med. Diss., München
- BRUGGEMANN, J., H.-D. OCKER und H. ZWINGELBERG, 1983
Übertragung von Schwermetallen auf Weizenmahlfra-
ktionen.
Deutsche Lebensmittel-Rundschau 79, 57
- BRÜNE, H., 1982
Anhörung zu Cadmium. Protokoll der Sachverständigen-
anhörung.
Umweltbundesamt, Berlin
- BUNDSCHERER, B., 1984
Der Einfluß der Zink-Zufuhr und verschiedener Bin-
dungsformen des Cadmiums auf die Cadmium-Retention
in Leber und Nieren beim Hühnerküken.
vet.- med. Diss., München
- BUNKER, V.W., M.S. LAWSON, H.T. BELVES, and
B.E. CLAYTON, 1984
The intake and excretion of lead and cadmium by the
elderly
Am. J. Clin. Nutr. 39, 803 - 808
- CAIN, K. and D. HOLT, 1979
Metallothionein degradation: Metal composition as
a controlling factor.
Chem. Biol. Interact. 28, 91 - 106
- CAMNER, P., T.W. CLARKSON, and G.F. NORDBERG, 1979
Routes of exposure, dose and metabolism of metals.
In: Handbook on the Toxicology of Metals.
(Eds.: Friberg, L., G.F. Nordberg and V. Vouk)
Elsevier, Amsterdam, pp. 65 - 97

- CHEN, R.W., P.D. WHANGER, and S.C. FANG, 1974
 Diversion of mercury binding in rat tissue by selenium: A possible mechanism of protection.
Pharmacol. Res. Comm. 6, 571 - 579
- CHEN, R.W., P.D. WHANGER, and P.H. WESWIG, 1975
 Selenium-induced redistribution of cadmium binding to tissue proteins: A possible mechanism of protection against cadmium toxicity.
Bioinorganic. Chem. 4, 125 - 133
- CHERIAN, M.G., 1977
 Biliary excretion of cadmium in rat.
 II. The role of metallothionein in the hepatobiliary transport of cadmium
J. Toxic. Environ. Health 2, 955 - 961
- CHERIAN, M.G., R.A. GOYER, and L.S. VALBERG, 1978
 Gastrointestinal absorption organ distribution of oral cadmium chloride and cadmium-metallothionein in mice.
J. Toxic. Environ. Health 4, 861 - 868
- CHERIAN, M.G., 1979
 Metabolism of orally administered cadmium-metallothionein in mice.
Environ. Health Perspect. 28, 127 - 130
- CHERIAN, M.G., 1983
 Absorption and tissue distribution of cadmium in mice after chronic feeding with cadmium chloride and cadmium-metallothionein.
Bull. Environ. Contam. Toxicol. 30, 33 - 36
- CHERIAN, M.G. and M. NORDBERG, 1983
 Cellular adaption in metal toxicology and metallothionein.
Toxicology 28, 1 - 15
- CHMIELNICKA, J. and M.G. CHERIAN, 1986
 Environmental exposure to cadmium and factors affecting trace-element metabolism and metal toxicity.
Biol. Trace Elem. Res. 10, 243 - 262
- CHOWDHURY, B.A. and R.K. CHANDRA, 1987
 Biological and health implications of toxic heavy metal and essential trace element interactions.
Prog. food Nutr. Sci. 11, 55 - 113
- COUSINS, R.J., 1979
 Metallothionein synthesis and degradation: Relationship to cadmium metabolism.
Environ. Health Perspect. 28, 131 - 136

- COUSINS, R.J., 1985
Absorption, transport, and hepatic metabolism of copper and zinc: Special reference to metallothionein and ceruloplasmin.
Physiol. Rev. 65, 238 - 309
- DAVIES, N.T. and J.K. CAMPBELL, 1977
The effect of cadmium on intestinal copper absorption and binding in the rat.
Life Sci. 20, 955 - 960
- DAVIS, R.D., 1984
Cadmium - a complex environmental problem
Part II - cadmium in sludges used as fertilizer.
Experientia 40, 117 - 126
- DIEZ, T.H., 1982
Landwirtschaftliche Klärschlammverwertung im Ballungsräumen, dargestellt am Beispiel der Stadt München.
Z. f. Kulturtechnik u. Flurbereinigung 23, 149 - 163
- DIPLOCK, A.T., W.J. WATKINS, and M. HEWISON, 1986
Selenium and heavy metals.
Annals of Clinical Research 18, 55 - 60
- DORN, C.R., 1979
Cadmium and the food chain.
Cornell Vet. 69, 323 - 342
- DURNAM, D.M. and R.D. PALMITER, 1981
Transcriptional regulation of the mouse metallothionein-I gene by heavy metals.
J. Biol. Chem. 256, 5712 - 5716
- ELINDER, C.-G., T. KJELLSTRÖM, L. LINNMANN, and G. PERSHAGEN, 1978
Urinary excretion of cadmium and zinc among persons from Sweden.
Environ. Res. 15, 473 - 484
- ELSENHANS, B., G. SCHMOLKE, K. KOLB, J. STOKES, and W. FORTH, 1987
Metal - metal interactions among dietary toxic and essential metals in the rat.
Ecotoxicology and environmental Safety 14, 275 - 287
- ENGER, M.D., L.B. RALL, R.A. WALTERS, and C.E. HILDEBRAND, 1980
Regulation of induced thionein gene expression in cultured mammalian cells: Effects of protein synthesis inhibition on translatable thionein mRNA levels.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 93, 343 - 348

- ENGSTROM, B. and G.F. NORDBERG, 1978
Effects of milk diet on gastrointestinal absorption of cadmium in adult mice.
Toxicology 9, 195 - 203
- ENGSTRÖM, B. and G.F. NORDBERG, 1979a
Dose dependence of gastrointestinal absorption and biological half-time of cadmium in mice.
Toxicology 13, 215 - 222
- ENGSTRÖM, B. and G.F. NORDBERG, 1979b
Factors influencing absorption and retention of oral ^{109}Cd in mice: Age, pretreatment and subsequent treatment with non-radioactive cadmium.
Arch. pharmacol. et toxicol. 45, 315 - 324
- EVANS, G.W., P.F. MAJORS, and W.E. CORNATZER, 1970
Mechanism for cadmium and zinc antagonism of copper metabolism.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 40, 1142
- FAILLA, M. and R.J. COUSINS, 1978
Zinc accumulation and metabolism in primary cultures of rat liver cells: Regulation by glucocorticoids.
Biochim. Biophys. Acta 543, 293 - 304
- FATHI, M. und H. LORENZ, 1980
Bindungsformen von Quecksilber, Cadmium und Blei in Biotopen, Verhalten in der Nahrungskette und Vorkommen in Nahrungsmitteln. Metabolismus in Pflanze, Tier und Mensch - Eine Literaturstudie.
ZEBS-Berichte, 1/1980, Berlin
- FLANAGAN, P.R., J.S. Mc LELLAN, J. HAIST, M.G. CHERIAN, M.J. CHAMBERLAIN, and L.S. VALBERG, 1978
Increased dietary cadmium absorption in mice and human subjects with iron deficiency.
Gastroenterology 74, 841 - 846
- FLEISCHER, M., A.F. SAROFILM, D.W. FASSETT, and P. HAMMOND, 1974
Environmental impact of cadmium: A review by the panel on hazardous trace substances.
Environ. Health. Perspect. 5, 253 -311
- FOULKES, E.C., 1980
Some determinants of intestinal cadmium transport in the rat.
J. Environ. Pathol. Toxicol. 3, 471 - 481
- FOX, M.R.S., 1974
Effect of essential minerals on cadmium toxicity.
J. Food Sci. 39, 321 - 324

- FOX, M.R.S., R.M. JACOBS, A.O.L. JONES, and B.E. FRY Jr., 1979
Effects of nutritional factors on metabolism of dietary cadmium at levels similar to those of man. Environ. Health Perspect. 28, 107 - 114
- FOX, M.R.S., 1979
Nutritional influences on metal toxicity: Cadmium as a model toxic element. Environ. Health Perspect. 29, 95 - 104
- FOX, M.R.S., R.M. JACOBS, A.O.L. JONES, B.E. FRY Jr., and C.L. STONE, 1980
Effects of vitamin C and iron on cadmium metabolism. In: Micronutrient Interactions: Vitamins, Minerals and Hazardous Elements (Eds.: Levander, O.A. and L. Cheng), Ann. New York Acad. Sci. 355, p. 249
- FOX, M.R.S., S.-H. TAO, C.L. STONE, and B.E. FRY Jr., 1984
Effects of zinc, iron, and copper deficiencies on cadmium in tissues of Japanese quail. Environ. Health Perspect. 54, 57
- FOX, M.R.S., 1988
Nutrient interactions and the toxic elements aluminum, cadmium, and lead. In: Nutrient Interactions (Eds.: Bodwell, C.E. and J.W. Erdmann Jr.) Marcel Dekker N.Y. and Basel, pp. 313 - 349
- FRIBERG, L., 1950
Health hazards in the manufacture of alkaline accumulators with special reference to chronic cadmium poisoning. A clinical and experimental study. Acta Med. Scand. 138, Suppl. 240, 1 - 124
- FRIBERG, L., M. PISCATOR, G.F. NORDBERG, and T. KJELLSTRÖM (Eds.), 1974
Cadmium in the Environment, 2nd edition, CRC Press, Boca Raton, Florida
- FRIBERG, L., T. KJELLSTRÖM, G.F. NORDBERG, and M. PISCATOR, 1979
Cadmium
In: Handbook on the Toxicology of Metals. (Eds.: Friberg, L., G.F. Nordberg, and V. Vouk), Elsevier, Amsterdam, pp. 355 - 381
- FRIBERG, L., T. KJELLSTRÖM, C.-G. ELINDER, and G.F. NORDBERG (Eds.), 1985
Cadmium and Health: A Toxicological and Epidemiological Appraisal, Vol. I, CRC Press, Boca Raton, Florida

- GLENNAS, A. and H.E. RUGSTAD, 1984
Cadmium uptake and metabolism in cultured cells.
Environ. Health Perspect. 54, 45 - 50
- GODZIK, S., T. FLORKOWSKI, S. PLOREK, and
M.N.A. SASSEN, 1979
An attempt to determine the tissue contamination of
Quercus Robur L. and *Pinus Silvestris* L. foliage by
particulates from zinc and lead smelters.
Environm. Pollut. 18, 97 - 106
- GRILL, E., E.-L. WINNACKER, and M.H. ZENK, 1986
Synthesis of seven different homologous phytochelatins
in metal-exposed *Schizosaccharomyces pombe* cells.
FEBS 3411 197, Nr. 1,2
- GRILL, E., E.-L. WINNACKER, and M.H. ZENK, 1987
Phytochelatins, a class of heavy-metal-binding
peptides from plants are functionally analogous to
metallothionein.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84, 439 - 443
- GRILL, E., E.-L. WINNACKER, and M.H. ZENK, 1988
Occurrence of heavy metal binding phytochelatins in
plants growing in a mining refuse area.
Experientia 44, Birkhäuser Verlag, Basel, Schweiz
- GRUDEN, N., 1982
Transfer of cadmium through the rat's intestinal wall.
Environ. Res. 28, 340 - 343
- GRUDEN, N., 1985
Cadmium - manganese interaction in the rat's intestinal
tract.
In: Heavy Metals in the Environment I,
International Conference Athen, pp. 676 - 678
- GUBLER, C.J., G.E. CARTWRIGHT, and M.M. WINTROBE, 1949
The effect of pyridoxine deficiency on the absorption
of iron by the rat.
J. Biol. Chem. 178, 989 - 996
- GUNN, S.A., T.C. GOULD, and W.A.D. ANDERSON, 1968
Selectivity of organ response to cadmium injury and
various protective measures.
J. Pathol. 96, 89 - 96
- HAPKE, H.-J., 1984
Metallbelastungen von Futter- und Lebensmitteln,
Akkumulationen in der Nahrungskette.
In: Metalle in der Umwelt (Ed.: Merian, E.),
Verlag Chemie, Weinheim

- HARDEBECK, H., M. SULZ und G. KRAMPITZ, 1974
Die Wirkung von Cadmiumgaben auf das Huhn.
2. Mitteilung: Die Verteilung von Cadmium im Organismus.
Arch. Geflügelk. 3, 100 - 103
- HECHT, H., 1982
Die verschiedenen Wege und Möglichkeiten des Eintrags
von Schwermetallen in die Futtermittel und die dabei
zu beachtenden Belastungsgrenzen.
Landw. Forschung, Kongreßband, SH 39, 94
- HEILMAIER, H.E., 1984
Metallothionein - ein ubiquitäres metallbindendes
Protein.
In: Schwermetalle - biologische Wirkungen und Ex-
positionsquellen. GSF-Bericht A6 - 84, pp. 88 - 94
- HENNING, A., K. GEORGI und H. JEROCH, 1971
Zur kontrazeptiven Wirkung des Cadmiums.
Arch. exp. Veterinärmedizin 25, 793 - 797
- HENZE, W., 1983
Polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe und Cad-
mium in größenfraktionierten Partikeln von Zigaretten-
rauch.
Diplomarbeit, Münster
- HIETANEN, E., 1981
Gastrointestinal absorption of cadmium.
In: Cadmium in the Environment, Part II Health Effects
(Ed.: Nriagu, J.O.), John Wiley & Sons Inc.,
New York, pp. 55 - 68
- HOFFMANN, G., 1982
Zusammenhänge zwischen kritischen Schadstoffgehalten
im Boden, in Futter- und Nahrungspflanzen.
Landw. Forschung, Kongreßband, SH 39, 130 - 153
- HOLLEMAN, A.F. und E. WIBERG, 1971
Lehrbuch der Anorganischen Chemie
Berlin, De Gruyter, 80. Aufl., 750 - 752
- HUTTON, M., 1983
Sources of cadmium in Europe, inputs to agricultural
land and implications for crop uptake and dietary
exposure.
In: Heavy Metals in the Environment I, Internationale
Konferenz Heidelberg, pp. 430 - 433
- ISERMANN, K., 1982
Anhörung zu Cadmium. Protokoll der Sachverständigen-
anhörung.
Umweltbundesamt, Berlin

- JACOBS, R.M., M.R.S. FOX, A.O. LEE, B.F. HARLAND, and B.E. FRY Jr., 1974a
Increased duodenal and decreased hepatic and renal Cd in japanese quail fed supplements of Zn, Mn, and Cu.
Fed. Proc. 33, 668
- JACOBS, R.M., M.R.S. FOX, B.E. FRY Jr., and B.F. HARLAND, 1974b
The effect of two day exposure to dietary cadmium on the concentration of elements in tissues of japanese quail.
In: Trace Element Metabolism in Animals 2 (Eds.: Hoekstra, W.G., J.W. Suttle, H.E. Ganther, and W. Mertz), Park Press Baltimore, Maryland, pp. 684 - 686
- JACOBS, R.M., M.R.S. FOX, A.O.L. JONES, R.P. HAMILTON, and J. LENER, 1977
Cadmium metabolism: Individual effects of zinc, copper, and manganese.
Fed. Proc. 36, 1152 - 1159
- JACOBS, R.M., A.O.L. JONES, M.R.S. FOX, and J. LENER, 1983
Effects of dietary zinc, manganese, and copper on tissue accumulation of cadmium by japanese quail.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 172, 34 - 38
- KAGI, J.H.R. and B.L. VALLEE, 1960
Metallothionein: A cadmium- and zinc-containing protein from equine renal cortex.
J. Biol. Chem. 235, 3460 - 3465
- KAGI, J.H.R. and B.L. VALLEE, 1961
Metallothionein: A cadmium- and zinc-containing protein from equine renal cortex II. Physiochemical properties.
J. Biol. Chem. 236, 2435 - 2442
- KAR, A.B., R.P. DAS, and F.N.I. MUKERJI, 1960
Prevention of cadmium - induced changes in the gonads of rats by zinc and selenium.
Proc. Natl. Inst. Sci. Indiana 26, 40 - 50
- KAUL, A., W. LINGK, E. SIEWERT, A. SOMOGYI, P. WEIGERT und E. WIRTH, 1989
Schwermetallgehalte in Lebensmitteln tierischen Ursprungs des deutschen Marktes.
In: Rückstände in von Tieren stammenden Lebensmitteln (Ed.: Großklaus), Paul Parey Verlag, pp. 127 - 135

- KELLO, D. and K. KOSTIAL, 1977
Influence of age and milk diet on cadmium absorption from the gut.
Toxicol. Appl. Pharmacol. 40, 277 - 282
- KOSTIAL, K., B. KARGACIN, and M. LANDEKA, 1984
Influence of dietary ingredients on the body retention of strontium, cadmium and mercury in suckling rats.
Toxicol. Letters 23, 163 - 168
- KLOKE, A., 1971
Cadmium in Boden und Pflanze - Ein Beitrag zum Thema Umweltschutz
Nachrichtenblatt Deutscher Pflanzenschutzdienst, Braunschweig, 23, 164 - 167
- KLOKE, A., 1981
Anforderungen der Landwirtschaft an den Klärschlamm, Gewässerschutz-Wasser-Abwasser 45, 511 - 529
- KNÖPP, 1982
Anhörung zu Cadmium. Protokoll der Sachverständigen-anhörung.
Umweltbundesamt Berlin
- KOLLMER, W.E., 1975
Auswirkungen von Schwangerschaft und Laktation auf den Stoffwechsel essentieller Elemente beim Säugetier.
In: Spurenelemente in der Entwicklung von Mensch und Tier (Eds.: K. Bethe und F. Bindingmaier), Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien, pp. 69 - 74
- KOLLMER, W.E. and D. BERG, 1988
The influence of a zinc- calcium- or iron- deficient diet on the resorption and kinetics of cadmium in the rat.
Proc. Congress Bioavailability 88, in Vorbereitung
- KOMSTA-SZUMSKA, E. and M. CZUBA, 1986
The fate of Cd, Cu, Ca, Zn, and Fe in rat during the recovery period following cessation of repeated exposure to Cd.
Biol. Trace Elem. Res. 10, 47 - 63
- KOPPE, P., 1982
Anhörung zu Cadmium. Protokoll der Sachverständigen-anhörung.
Umweltbundesamt Berlin

- KÖNIG, W. und F. KRAMER, 1985
Schwermetallbelastung von Böden und Kulturpflanzen
in Nordrhein-Westfalen.
Schriftenreihe der Landesanstalt für Ökologie, Land-
schaftsentwicklung und Forstplanung in Nordrhein-
Westfalen, Band 10
- KRAMPITZ, G., M. SULZ und H. HARDEBECK, 1974
Die Wirkung von Cadmiumgaben auf das Huhn.
1. Mitteilung: Die Toxizität von Cadmium beim Huhn.
Arch. Geflügelk. 3, 86 - 90
- KRAUSE-FABRICIUS, G., 1978
Grenzwertvorschlag für Cadmium und Cadmiumverbindungen.
In: Medizinische, biologische und ökologische Grundlagen
zur Bewertung schädlicher Luftverunreinigungen,
Berlin, Weinert, pp. 285 - 293
- LAGERWERFF, J.V., 1977
Uptake of Cd, lead and zinc by radish from soil and air.
Soil Science 111, (2), 129 - 133
- LANDESGEWERBEANSTALT BAYERN, 1981
Technologische Möglichkeiten zur Verhinderung der
Cadmiumbelastung der Umwelt.
Im Auftrag des Bayerischen Staatsministeriums für Lan-
desentwicklung und Umweltfragen.
- LEACH, R.M. Jr, K. WEI-LI WANG, and D.E. BAKER, 1979
Cadmium and the food chain: The effect of dietary
cadmium on tissue composition in chicks and laying
hens.
J. Nutr. 109, 437 - 443
- LEWIS, G.P., W.J. JUSKO, L.L. COUGHLIN, and S. HARTZ, 1972
Contribution of cigarette smoking to cadmium
accumulation in man.
Lancet 1, 291 - 292
- LÖFFLER, D. und H. KRUSE, 1985
Zur Toxikologie des Cadmium.
Schriftenreihe der Untersuchungsstelle für Umwelt-
toxikologie des Landes Schleswig-Holstein, Heft 12
- MACHELETT, B. und W. PODLESÁK, 1983
Zur Phytotoxizität des Cadmiums.
In: 4. Spurenelemente - Symposium, Leipzig / Jena,
(Eds.: Anke, M., W. Baumann, H. Bräunlich und
C. Bruckner), pp. 295 - 299
- MARGOSHES, M. and B.L. VALLEE, 1957
A cadmium protein from equine kidney cortex.
J. Am. Chem. Soc. 79, 4813 - 4814

- MARKARD, C., 1977
Luftqualitätskriterien für Cadmium.
Umweltbundesamt - Berichte 4/77, 22-40, Berlin
- MATTHES, B.C., 1987
Untersuchungen zum Einfluß verschiedener Zusatzstoffe
auf Parameter des Cadmiumstoffwechsels beim Schwein.
vet.- med. Diss., Universität Hohenheim
- MAYER, R., 1985
Boden in Gefahr.
Bild der Wissenschaft 3, 63
- MEHRA, R.K. and I. BREMNER, 1984
Species differences in the occurrence of copper-me-
tallothionein in the particulate fractions of the liver
of copper-loaded animals.
Biochem. J. 219, 539 - 546
- MEIER, S., 1987
Der Einfluß des Phytat-, Pektin-, Eisen- und Vitamin C-
Gehaltes im Futter auf die Cadmium-Retention beim Hüh-
nerküken.
vet.- med. Diss., München
- MENDEN, E.E., V.J. ELIA, L.W. MICHAEL, and H.G. PETERING, 1972
Distribution of cadmium and nickel of tobacco during ci-
garette smoking.
Environ. Sci. Technol 6, 830 - 832
- MILLS, C.F., 1974
Trace-element interactions: Effects of dietary composi-
tion on the development of imbalance and toxicity.
In: Trace Element Metabolism in Animals 2 (Eds.: Hoek-
stra, W.G., J.W. Suttle, H.E. Ganther, and W. Mertz),
University Park Press, Baltimore¹, pp. 79 - 90,
and 311 - 325
- MOREAU, T., J. LELLOUCH, B. JUGNET, B. FESTY, G. ORSSAUD, and
J.R. CLAUDE, 1983
Cigarettes as a source of some trace and heavy metals
and pesticides in man.
Arch. Environ. Health 38, 163 - 167
- MUKHERJEE, A., A. SHARMA, and G. TALUKDER, 1988
Effect of selenium on cadmium-induced chromosomal
aberrations in bone marrow cells of mice.
Toxicol. Letters 41, 23 - 29
- NATH, R., R. PRASAD, V.K. PALINAL, and R.K. CHOPRA, 1984
Molecular basis of cadmium toxicity.
Prog. food Nutr. Sci. 8, 109 - 163

NEZEL, K. und H. VOGT, 1977

Der Einfluß von Cadmiumzusätzen zum Broiler- und Legehennenfutter auf die Leistung der Tiere und auf Rückstandsgehalte in den Geweben und Eiern.

2. Mitteilung: Einfluß verschiedener Cadmiumzusätze zum Futter auf die Rückstände in den Geweben und Eiern.

Arch. Geflügelk. 41, 81 - 86

N.N., 1972

Evaluation of certain food additives and the contaminants mercury, lead, and cadmium.

WHO Technical Report Series No 505, Genf

NORDBERG, G.F. and M. PISCATOR, 1971

On the distribution of cadmium in blood.

Acta Pharmacol. Toxicol. 30, 289 - 295

NORDBERG, G.F., 1972

Cadmium metabolism and toxicity.

Environm. Physiol. Biochem. 2, 7 - 36

NORDBERG, M., 1984

General aspects of cadmium: Transport, uptake and metabolism by the kidney.

Environ. Health Perspect. 54, 13 - 20

NORDBERG, G.F., T. KJELLSTROM, and M. NORDBERG, 1985

Kinetic and metabolism.

In: Cadmium and Health: A Toxicological and Epidemiological Appraisal, Vol. I (Eds.: Friberg, L., C.-G. Elinder, T. Kjellström, and G.F. Nordberg), CRC Press, Boca Raton, Florida

OBERDORSTER, G., H. OLDIGES, and B. ZIMMERMANN, 1980

Lung deposition and clearance of cadmium in rats exposed by inhalation or by intratracheal instillation.

Zentralbl. Bakteriол. (B) 170, 35 - 43

OCKER, H.-D., 1986

Der Cadmiumgehalt von Getreide und die Übertragung von Cadmium auf Getreideprodukte.

In: Zum Carry-over von Cadmium, Schriftenreihe des Bundesministers für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten, Reihe A: Heft 335, pp. 13 - 17

OH, S.H., H.E. GANTHER, and W.G. HOEKSTRA, 1974

Selenium as a component of glutathione peroxidase isolated from ovine erythrocytes.

Biochemistry 13, 1825 - 1829

- OSBORN, D., J.K. NICKOLSON, and M.D. KENDALL, 1985
Cadmium and mercury accumulation in wild and laboratory animals and the related kidney pathology.
In: Trace Elements in Man and Animals - TEMA 5, Commonwealth Agricultural Bureau, pp. 867 - 869
- PACYNA, J.M., 1983
The atmospheric emission of trace elements from anthropogenic sources in Europe.
In: Heavy Metals in the Environment I, Internationale Konferenz Heidelberg, pp. 178 - 181
- PARIZEK, J., I. OSTADALOVA, I. BENES, and A. BABICKY, 1968
Pregnancy and trace elements: The protective effect of compounds of an essential trace element selenium against the peculiar toxic effects of cadmium during pregnancy.
J. Reprod. Fertil. 16, 507 - 509
- PETERING, H.G., M.A. JOHNSON, and K.L. STEMMER, 1971
Studies of zinc metabolism in the rat.
Arch. Environ. Health 23, 93 - 101
- PETERING, H.G., H. CHOWDHURY, and K.L. STEMMER, 1979
Some effects of oral ingestion of cadmium on zinc, copper, and iron metabolism.
Environ. Health Perspect. 28, 97 - 106
- PISCATOR, M., 1964
On cadmium in normal human kidneys together with a report on the isolation of metallothionein from livers of cadmium-exposed rabbits.
Nord. Hyg. Tidskr. 45, 76 - 82
- PISCATOR, M. and B. BLIND, 1972
Cadmium, zinc, copper, and lead in human renal cortex.
Arch. Environ. Health 24, 426 - 431
- PISCATOR, M., 1979
Metabolism and effects of Cd.
In: Management and Control of Heavy Metals in the Environment. International Conference London, pp. 1 - 6
- PLUQUET, E., 1984
Die Bedeutung des Tongehaltes und des pH-Wertes für die Schwermetallaufnahme einiger Kulturpflanzen aus kontaminierten Böden.
Niedersächsische Landesanstalt für Bodenforschung, im Auftrag des UBA
- PULIDO, P., J.H.R. KAGI, and B.L. VALLEE, 1966
Isolation and some properties of human metallothionein.
Biochemistry 5, 1768 - 1777

- RABAR, I. and K. KOSTIAL, 1981
Bioavailability of cadmium in rats fed various diets.
Arch. Toxic. 47, 63 - 66
- RAHOLA, T., R.-K. AARAN, and J.K. MIETTINEN, 1972
Half-time studies of mercury and cadmium by whole-body counting.
In: Assessment of Radioactive Contamination in Man.
Proceeding Series, International Atomic Energy Agency,
Unipublishers, New York
IAEM-SM-150 / 13, pp. 553 - 562
- RAMBECK, W.A., C. BRUCKNER, S. MEIER, H. ZUCKER, and
W.E. KOLLMER, 1988
Cd-bioavailability and the influence of feed components
in chickens.
In: Trace Element Analytical Chemistry in Medicine and
Biology 5 (Eds.: Brätter, P. und P. Schramel),
pp. 416 - 422, De Gruyter, Berlin, New York
- RICHARDS, M.P. and R.J. COUSINS, 1975
Mammalian zinc homeostasis: Requirement for RNA and
metallothionein synthesis.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 64, 1215 - 1223
- RICHARDS, M.P. and R.J. COUSINS, 1976
Metallothionein and its relationship to the metabolism
of dietary zinc in rats.
J. Nutr. 106, 1591 - 1599
- ROELS, H., R. LAUWERYS, and A. DARDENNE, 1983
The critical level of cadmium in human renal cortex: A
reevaluation.
Toxicol. Letters. 15, 357 - 360
- RUNKEL, K.H. und H.D. PAYER, 1984
Resorption von Cadmium und Zink aus kontaminierten Fut-
termitteln und Akkumulation von Cadmium in Leber und
Niere.
GSF Bericht A6 - 84
- SAMPSON, D.A., L.A. YOUNG, and M.J. KRETSCH, 1988
Marginal intake of vitamin B6: Effects on protein syn-
thesis in liver, kidney and muscle of the rat.
Nutrition Research 8, 309 - 319
- SARHAN, M.J., H. ROELS, R. LAUWERYS, H. REYNERS, and
E. GIANFELICI de REYNERS, 1986
Influence of manganese on the gastrointestinal absorp-
tion of cadmium in rats.
Appl. Toxicol. 6, 313

- SARKAR, B., 1987
Metal protein interactions
Prog. food Nutr. Sci. 11, 363 - 400
- SCHACHTSCHABEL, P., H.P. BLUME, K.H. HARTGE und
U. SCHWERTMANN, 1982
Lehrbuch der Bodenkunde, 11. Auflage,
Verlag Enke, Stuttgart
- SCHÄFER, S.G. und W. FORTH, 1982
Cadmium - Bewertung eines Schadstoffs.
Deutsches Ärzteblatt 79, Ausg. C, Heft 43, 35 - 47
- SCHENKEL, H., 1983
Einflußfaktoren auf das Stoffwechselverhalten von
Schwermetallen bei landwirtschaftlichen Nutztieren.
Wissenschaft u. Umwelt 4, 289 - 295
- SCHENKEL, H., 1986
Zum Einfluß verschiedener Nahrungsfaktoren auf das
Stoffwechselverhalten von Cadmium bei landwirtschaft-
lichen Nutztieren.
In: Zum Carry-over von Cadmium, Schriftenreihe des Bun-
desministers für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten
Reihe A: Heft 335, pp. 137 - 158
- SCHMITT, Y., 1988
Die Bestimmung von Spurenelementen im klinisch-chemi-
schen Laboratorium.
mta 3/11, 893 - 901
- SHAIKH, Z.A. and C. SMITH, 1977
The mechanisms of hepatic and renal metallothionein
biosynthesis in cadmium - exposed rats.
Chem. Biol. Interactions 19, 161 - 171
- SHARMA, R.P., J.C. STREET, J.L. SHUPE, and
P.R. BREMNER, 1982
Accumulation and depletion of cadmium and lead in tissues
and milk of lactating cows fed small amounts of these
metals.
J. Dairy Sci. 65, 972 - 979
- SHIROISHI, K., T. KJELLSTRÖM, K. KUBOTA, P.-E. EVRIN,
M. ANAYAMA, O. VESTERBERG, T. SHIMADA, M. PISCATOR,
and T. IWATA, 1977
Urine analysis for detection of cadmium-induced renal
changes, with special reference to β_2 -microglobulin.
Environ. Res. 13, 407 - 424

- SLOBODAN, J., 1977
Metabolism of toxic heavy metals in growing organisms:
A review.
Environ. Res. 13, 36 - 46
- STOWE, H.D., R.A. GOYER, and P. MEDLEY, 1974
Influence of dietary pyridoxine on cadmium toxicity
in rats.
Arch. Environ. Health 28, 209 - 216
- SÜLZ, M., 1973
Die Wirkung von Cadmiumgaben auf das Huhn.
Dissertation agr., Bonn
- SUZUKI, Y., 1981
Cadmium, copper, and zinc distribution in blood of rats
after long-term cadmium administration.
J. Toxic. Environ. Health 7, 251 - 262
- TAGUCHI, T. and K. NAKAMURA, 1982
Isolation and properties of cadmium-binding protein
induced in rat small intestine by oral administration
of cadmium.
J. Toxic. Environ. Health 9, 401 - 409
- TEMPLETON, D.M., D. BANERJEE, and M.G. CHERIAN, 1985
Metallothionein synthesis and localization in relation
to metal storage in rat liver during gestation.
Canad. J. Biochem. Cell Biol. 63, 16 - 22
- TEWARI, P.C., V.K. JAIN, M. ASHQUIN, and S.K. TANDON, 1986
Influence of protein deficiency on cadmium toxicity in
rats.
Arch. Environ. Contam. Toxicol. 15, 409 - 415
- THE TASK GROUP ON METAL INTERACTION, 1978
Factors influencing metabolism and toxicity of metals:
A consensus report.
Environ. Health Perspect. 25, 3 - 41
- THURMANN, D.A. and J.C. COLLINS, 1983
Metal-tolerance mechanisms in high plants. A review.
In: Heavy Metals in the Environment I, Internationale
Konferenz Heidelberg, pp. 289 - 303
- TURNLUND, J., 1987
Zinc, copper, and iron nutrition studied with enriched
stable isotopes.
Biol. Trace Elem. Res. 12, 247 - 253
- UMWELTBUNDESAMT, 1981
Cadmium-Bericht, Umweltbundesamt - Texte 1/81, 11 - 14,
Berlin

- UMWELTBUNDESAMT, 1982
 Anhörung zu Cadmium. Protokoll der Sachverständigen-
 anhörung in Berlin, 2.-4.11.1982
 Berlin, Weinert
- VETTER, H., 1981
 Anhörung zu Cadmium. Protokoll der Sachverständigenan-
 hörung.
 Umweltbundesamt Berlin
- VETTER, H., H.H. KOWALEWSKY und M. SALE, 1983
 Cadmiumbelastung von Böden und Pflanzen in der Bundesre-
 publik Deutschland
 VDUFa-Schriftenreihe, Heft 9
- VOGT, H., S. MATTHES und K. NEZEL, 1981
 Der Einfluß von Cadmiumzusätzen zum Broiler- und Lege-
 hennenfutter auf Leistung und Gesundheit der Tiere und
 auf Rückstandsgehalte in den Geweben und den Eiern.
 Kraftfutter 64, 174 - 176
- WAALKES, M.P., 1986
 Effect of dietary zinc deficiency on the accumulation
 of cadmium and metallothionein in selected tissues of
 of the rat.
 J. Toxic. Environ. Health 18, 301
- WAGNER, G.J. and M.M. TROTTER, 1982
 Inducible cadmium binding complexes of cabbage and
 tobacco.
 Plant Physiol. 69, 804 - 809
- WAKU, K., 1984
 The chemical form of cadmium in subcellular fractions
 following cadmium exposure.
 Environ. Health Perspect. 54, 371 - 44
- WASHKO, P.H. and R.J. COUSINS, 1976
 Metabolism of ^{109}Cd in rats fed normal and
 low-calcium diets.
 J. Toxic. Environ. Health 1, 1055 - 1066
- WEBB, M., 1972
 Binding of cadmium ions by rat liver and kidney.
 Biochem. Pharmacol. 21, 2751 - 2765
- WEBB, M., 1979
 The metallothioneins
 In: The Chemistry, Biochemistry and Biology of Cadmium
 (Ed.: Webb, M.), Elsevier Amsterdam, pp. 195 - 266

- WEIGERT, P., J. MÜLLER, H. KLEIN, K.P. ZUFELDE und
J. HILLEBRAND, 1984
Arsen, Blei, Cadmium und Quecksilber in und auf Lebens-
mitteln.
ZEBS-Hefte 1, 31 und 67
- WELZEL, 1982
Anhörung zu Cadmium. Protokoll der Sachverständigenan-
hörung.
Umweltbundesamt Berlin
- WHANGER, P.D., 1985
Metabolic interactions of selenium with cadmium, mercu-
ry and silver.
Adv. Nutr. Res. 7, 221 -250
- WHO, 1979
Environmental health criteria for cadmium.
Interim Report, EHE / EHC / 79.29, Geneva
- WIDDOWSON, E.M., H. CHAN, G.E. HARRISON, and
R.G.D. MILNER, 1972
Accumulation of copper, zinc, manganese, chromium and
cobalt in the human liver before death.
Biol. Neonate 20, 360 - 367
- WINGE, D.R., B.L. GELLER, and J. GARVEY, 1981
Isolation of copper thionein from rat liver.
Arch. Biochem. Biophys. 208, 160 - 166
- WINGE, D.R. and K.-A. MIKLOSSY, 1982a
Differences in the polymorphic formes of
metallothionein.
Arch. Biochem. Biophys. 214, 80 - 88
- WINGE, D.R. and K.-A. MIKLOSSY, 1982b
Domain nature of metallothionein.
J. Biol. Chem. 257, 3471 - 3476
- WINKLER, C., W.A. RAMBECK, W.E. KOLLMER und
H. ZUCKER, 1984
Der Einfluß der Calcium-, Phosphor- und Vitamin D-
Zufuhr auf die Cadmiumretention in Leber und Nieren
beim wachsenden Huhn.
Zeitschrift für Tierphysiologie, Tierernährung u.
Futtermittelkde 51, 250 - 256
- ZÖFEL, P., 1984
Statistik in der Praxis.
Gustav Fischer Verlag, Marburg

8 TABELLENANHANG

U-Test nach MANN und WHITNEY (ZÖFEL, 1984)

SU = Signifikanzunterschied zwischen zwei Rationen: $p \leq$

n = 9 - 14

Rations-Nr. in ()

Tabelle 18: Relative Cadmiumkonzentration in der Niere
 in Abhängigkeit vom Kupfer-/Zink- Gehalt

Versuch I: 60 mg/kg Kupfer - 80/160 mg/kg Zink

x (%)	(4) 100	(1) 100
	(1) 176,3	(2) 32,7
SU	0,01	0,05

Versuch II: 60/240 mg/kg Kupfer - 80/160/240/320 mg/kg Zink

x (%)	(5) 100	(5) 100	(5) 100	(5) 100
	(1) 130,8	(2) 137,3	(3) 125,7	(4) 292,2
SU	0,01	0,001	0,05	0,001

Versuch III: 240 mg/kg Kupfer - 80 mg/kg Zink

x (%)	(2) 100
	(1) 241,0
SU	0,001

DANK

Herrn Prof. Dr. H. Zucker danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und die stets gewährte Unterstützung bei dieser Arbeit.

Herrn Dr. rer. nat. Dr. med. vet. habil. W.A. Rambeck möchte ich besonders danken für seine stets hilfreiche Unterstützung und seine freundliche Betreuung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. W.E. Kollmer, Abteilung für Nuklearbiologie der Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung mbH in München-Neuherberg für viele wertvolle Anregungen und die Bereitstellung des Arbeitsplatzes, ebenso Herrn Ruhstorfer für seine freundliche und unermüdliche Hilfe bei der Durchführung der Cadmium-Analysen.

Weiterhin möchte ich mich bei Frau A. Wetzel und meinen Kollegen und Kolleginnen, vor allem bei Iris v. Rassler, für ihre tatkräftige Hilfe bei der praktischen Durchführung der Versuche bedanken.

Ebenso danke ich dem gesamten Personal der Abteilung am Oberwiesenfeld für die immer freundliche Hilfe und Beratung.

Dank gebührt auch Tobias Stolley, Irene Limmer und Dr. Ch. Wirth, die mich bei den Schreibarbeiten fleißig unterstützten.

LEBENS LAUF

Undine Stolley	geboren am 12. März 1960 in Reinbek
Eltern	Kurt Ernst Detlef Stolley, Beamter und Marion Liane Stolley, geb. Koll
Schulbildung	1966 - 1969 Volksschule Reinbek 1969 - 1976 Gynmasium Reinbek 1976 - 1978 Gymnasium Schwarzenbek
Abitur	5. Juni 1978
Weiterbildung	ein Jahr lang Ausbildung zum Pferde- wirt, Schwerpunkt Reiten Besuch der Handelsschule und Arbeit als Abteilungssekretärin in einem Versicherungskonzern
Studium	1981 - 1987 Tiermedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
Staatsexamen	29. April 1987
Approbation	25. Juni 1987

